

THÈSE

20

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre DELIE

Né le 22 avril 1907, à Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'AMÉNORRHÉE

CHEZ LES

TUBERCULEUSES PULMONAIRES

Travail des Laboratoires

de la Clinique de la Tuberculose et du Service du D^r PARAF
à l'Hôpital Cochin

BEAUVAIS

IMPRIMERIE CENTRALE ADMINISTRATIVE

15, place Ernest-Gérard, 15

— 1932 —

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre DELIE

Né le 22 avril 1907, à Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'AMÉNORRÉE

CHEZ LES

TUBERCULEUSES PULMONAIRES

Travail des Laboratoires

de la Clinique de la Tuberculose et du Service du D^r PARAF
à l'Hôpital Cochin

BEAUVAIS
IMPRIMERIE CENTRALE ADMINISTRATIVE
15, place Ernest-Gérard, 15

— 1932 —

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE..	Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN.....	Pathologie médicale.
BÉNARD Henri..	Pathologie médicale.
BROCC.....	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie.
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.
CATHALA.....	Pathologie médicale.
CHABROL.....	Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
CHEVALLIER..	Pathologie médicale.
DOGNON.....	Physique.
DONZELOT.....	Pathologie médicale.
ÉCALLE.....	Obstétrique.
FEY.....	Urologie.
GASTINEL.....	Bactériologie.
GATELLIER.....	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GIROUD.....	Histologie.
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HAZARD.....	Pharmacologie.
HOVELACQUE..	Anatomie.
HUGUENIN.....	Anatomie pathologique.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
JOANNON.....	Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie
LIAN.....	Pathologie médicale.
MILLOT.....	Histologie.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET..	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
OBERLING.....	Anatomie pathologique.
OLIVIER.....	Anatomie.
PIÉDELIEVRE..	Médecine légale.
PORTES.....	Obstétrique.
QUÉNU.....	Pathologie chirurgicale.
RICHET.....	Physiologie.
SANNIÉ.....	Chimie biologique.
SÉZARY.....	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT	(Pasteur)..... Pathologie médicale.
VAUDESCAL....	Obstétrique.
VELTER.....	Ophthalmologie.
VERNE.....	Histologie.
VIGNES.....	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GUÉNIOT.....	Obstétrique.
LEQUEUX.....	Obstétrique.
LEROUX.....	Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
RETTERER.....	Histologie.
ZIMMERN.....	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LE LORIER	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale.	LÉVY SOLAL ...	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER ..	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.	
FREY ..		Stomatol. gie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.....		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD.....		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MA FEMME

A MA FEMME

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MON FRÈRE, A MA SŒUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

Commandeur de la Légion d'Honneur

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Clinique de la Tuberculose

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de notre thèse.
Sa bienveillance nous a permis de
réaliser la partie expérimentale de ce
travail. Nous le prions de vouloir bien
agréer l'assurance de notre reconnais-
sance et de notre profond respect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PARAF

Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu l'honneur et la joie de suivre son enseignement comme externe pendant une année. Sa bonté pour nous ne s'est jamais démentie, c'est à lui que nous devons d'avoir pu mettre en œuvre cette thèse. Nous ne saurions trop lui renouveler ici nos sentiments de respectueuse gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUVAL

MONSIEUR LE DOCTEUR BABONNEIX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉVY VALENSI

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUVRAY

Externat

1929 - MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MATHIEU

1930 - MONSIEUR LE DOCTEUR BRÉCHOT

MONSIEUR LE DOCTEUR CHIRIÉ

1934 - MONSIEUR LE DOCTEUR PARAF

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAUCLAIRE

En témoignage de notre reconnaissance respectueuse pour les marques de bienveillance qu'il a bien voulu nous prodiguer.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FONTAINE, Médecin-Chef
du Sanatorium de Chevilly,

A MADAME BERTRAND

Directrice du Sanatorium de Chevilly

En hommage respectueux.

A MES CAMARADES :

JEAN GROSBOIS, Externe des Hôpitaux

LOUIS VILDÉ, Interne Pr. des Hôpitaux

PHILIPPE VINCENT, Externe des Hôpitaux

*Qu'ils soient assurés de notre vive
affection et de notre reconnaissance
pour l'appui moral que leur amitié
n'a cessé de nous témoigner.*

Meis et amicis

INTRODUCTION

L'aménorrhée est parmi les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la tuberculeuse, si ce n'est le plus fréquent, du moins le plus caractéristique. Elle pose un problème pronostic que la simple observation clinique peut déjà prétendre à éclaircir. Notre Maître, le Docteur Jean Paraf a bien voulu nous inspirer cette thèse. Il nous a indiqué l'intérêt endocrinologique de l'aménorrhée et nous a guidé dans cette voie, toute nouvelle pour nous. Nous lui témoignons au début de ce modeste travail notre reconnaissance et notre affection respectueuse. En toutes circonstances, son érudition si attachante, sa bienveillance continuelle, nous ont fait apprécier infiniment l'année trop brève passée dans son service.

HISTORIQUE

De tous temps les médecins se sont préoccupés de l'aménorrhée. Au moins les anciens auteurs insistaient-ils sur sa gravité. Mercatus esquisse sa conception pathogénique de l'aménorrhée en parlant de l'« obstructio virginum ». Ambroise Paré signale qu'« on voit advenir de grands accidents par retention des flueurs... ». Il faut arriver à Raciborski (1850) pour voir étudier en particulier les troubles menstruels des tuberculeuses. Daremberg en 1880 en fait une étude magistrale qui fait valoir tous les éléments de la question. Après lui Sabourin développe l'influence néfaste des règles sur l'évolution de la tuberculose. L'aménorrhée est évoquée au VII^e Congrès de la Tuberculose, à Rome, en 1912, où Hollos dépose un rapport sur l'étiologie tuberculeuse des troubles menstruels. Peu après, M. Bezançon étudie « la période menstruelle chez les tuberculeuses ». C'est à cette époque également que M^{lle} de Jong soutient une thèse sur l'anatomie des ovaires tuberculeux. Plus récemment, M. Léon Bernard, après Coulaud a étudié la cuti-réaction avant et après les règles. Enfin, Leuret et Caussimon ont fait une étude pronostique et pathogénique des fièvres menstruelles des tuberculeuses.

•

Du point de vue de la menstruation une notion domine tous ces travaux : c'est celle de la « menstruation-exutoire », chère aux Orientaux, l'écoulement sanguin purifiant l'organisme féminin une fois chaque mois. Et les auteurs d'insister plus ou moins, avec des arguments variés, sur les différents troubles que provoquent, avant leur libération, ces « poisons » chez les tuberculeuses.

Du point de vue de l'aménorrhée, les Auteurs sont presque unanimes à la reconnaître néfaste, soit parce qu'elle favorise la rétention des poisons précités, soit parce qu'elle témoigne d'une déchéance grave de l'organisme.

Ce n'est là qu'un résumé incomplet des opinions émises. Au cours de ce travail nous nous reporterons souvent aux travaux des Auteurs mentionnés dans cet historique et nous dirons comment nos constatations et nos hypothèses s'accordent avec les leurs.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE CLINIQUE

Généralités. - L'Aménorrhée comme son étymologie l'indique signifie « défaut de flux menstruel » (2^e privatif, *men* mois, et *pa* je coule). Dans cette étude nous n'envisagerons que l'aménorrhée observée au cours de la tuberculose pulmonaire.

Dans nos pays la première menstruation a lieu de 13 à 14 ans. Puis tout au long de sa vie génitale la femme perd à des intervalles dont la durée, fixe pour chacune, variable d'une femme à l'autre, est en moyenne de 28 à 32 jours, une certaine quantité de sang mélangé à des sécrétions. Cet écoulement provient de l'utérus. Ce phénomène de la menstruation chez 15 % des femmes ne s'accompagne d'aucun trouble. Chez les autres il est précédé d'un ensemble de malaises que Dalché a décrit sous le nom de « *molimen caltamenial* ». L'écoulement menstruel fait cesser ces troubles. On conçoit ainsi que le rôle épurateur de la menstruation ait trouvé de nombreux défenseurs. La durée de l'écoulement, assez variable au reste, est en général de 4 à 5 jours.

Ces manifestations cycliques persistent jusqu'à la ménopause. Ainsi est dénommée l'époque à laquelle entre 45 à 50 ans la fonction menstruelle cesse. (9).

Les règles sont absentes pendant la gestation (Pinard). Leur retour s'effectue six semaines environ après l'accouchement.

Pendant l'évolution de la tuberculose pulmonaire la fonction menstruelle peut faire défaut. Chez une fillette elle peut apparaître une fois, puis manquer pendant plusieurs fois pour être rétablie ensuite.

Enfin la puberté peut être tardive, la période intermenstruelle augmentée dans sa durée, l'écoulement ne s'étendre chaque fois qu'un ou deux jours. Au fond ces différentes éventualités ne sont que des modalités atténuées du trouble fonctionnel qu'est l'aménorrhée.

Aussi, c'est ce trouble que nous étudierons surtout. Il nous arrivera d'en rapprocher d'autres que nous pensons avoir la même signification physiologique.

Fréquence. — Sur 44 malades tuberculeuses Raciborsky a noté 38 cas d'aménorrhée. Rouffiat dans sa thèse signale une fréquence beaucoup moins grande et en tire une conclusion en faveur de l'action bienfaisante de la cure sanatoriale sur la régularité de la fonction menstruelle. Stannitch a étudié 220 femmes tuberculeuses. L'aménorrhée existe, dit-il, dans 39 % des cas. Despeignes nous fournit une statistique beaucoup plus importante Elle porte sur 1.600 malades du service du Dr Cordier, à Lyon. 740 présentaient ou avaient présenté de l'aménorrhée. Dans 14 cas, l'aménorrhée était définitive. Dans les autres cas, il s'agissait d'aménorrhée transitoire.

Nous même avons étudié 263 malades. Nous relevons 39 cas d'aménorrhée dont 6 aménorrhées définitives. Nous résumons dans le tableau ci-dessous les différentes statistiques.

	NOMBRE DE MALADES	POURCENTAGE D'AMÉNORRHÉES
Raciborsky	44	86,5 %
Stannitch	220	39 %
Despeignes	1600	46,25 %
Delie	263	14,44 %

Il est à noter que notre pourcentage est le plus bas. Nous pensons que cela tient à ce que Raciborsky, Stannich, Despeignes ont étudié des malades d'hôpital parmi lesquelles les formes avancées sont en plus grand nombre que dans le service de triage du Dr Paraf et au Sanatorium où nous avons recueillies nos observations. C'est ainsi, pensons-nous, que l'aménorrhée est de beaucoup plus fréquente à la période terminale de la tuberculose. Le tableau ci-dessus en fait foi.

Si nous considérons nos observations au point de vue de la forme anatomo-clinique, nous constatons que c'est la tuberculose ulcero-caséuse extensive qui fournit le plus grand nombre de cas d'aménorrhée (27). Dans 7 cas il s'agissait de tuberculose fibreuse localisée et dans deux d'une forme ulcero-caséuse localisée. Nous n'avons pas observé de formes aiguës.

En quelque sorte, pensons nous, c'est le potentiel évolutif des lésions, qui entraîne la fréquence de l'aménorrhée.

Aspect clinique. — Il n'est pas rare, en effet, que l'aménorrhée s'établisse à la suite d'une poussée évolutive menstruelle comme si la répercussion de cette poussée sur l'état général mettait en œuvre un mécanisme inhibiteur de défense. Nous avons observé personnellement quinze fois la période menstruelle précédant l'aménorrhée. Huit fois nous avons assisté à un épisode évolutif le plus souvent assez grave en rapport avec la menstruation. (Obs. I, III, V, VI, XVII, XIX, XX, XXXVI). Cependant il ne semble pas que ce soit là une règle générale. Dans les sept autres cas où également nous avons suivi la période des règles avant l'aménorrhée, il ne nous a pas été possible de relever souvent la moindre élévation de température.

L'aménorrhée ne donne lieu habituellement à aucun trouble notoire. Sabourin a insisté sur les « équivalents menstruels » des tuberculeuses. Dans ce cadre il range « les règles déviées » épistaxis ou hémoptysie chez une malade dont les règles sont absentes.

Plus récemment Caussimon a repris cette question en montrant qu'il existe deux sortes d'aménorrhées : l'aménorrhée active et l'aménorrhée silencieuse. La première s'accompagne-

rait chaque mois des réactions thermiques menstruelles des tuberculeuses que Caussimon a décrites, malgré l'absence des règles. Dans la seconde ces réactions feraient défaut soit qu'il y ait « mort du système génital dans un organisme déjà déchu », soit que le « système génital sommeille définitivement ou temporairement » (7).

De même les Auteurs s'accordent pour dire que l'aménorrhée fait partie du cortège des signes d'aggravation. Nous reviendrons plus loin, à propos du pronostic de l'aménorrhée, sur ce point.

Dans nos observations les cas d' « amenorrhées actives » sont très rares et nous n'avons observé ni « équivalentes menstruels » ni « règles déviées ». Dans les cas III, XIX et XXXII, il se produit, au moment habituel des menstruations qui sont absentes, une légère élévation thermique. Dans tous les autres cas on ne peut absolument relever comme signe d'aménorrhée que l'absence de flux menstruel. Le « molimen cataménial » est également absent. L'appareil génital est complètement « silencieux ». La tuberculose pulmonaire s'améliore ou se stabilise. Nous avons maintes fois noté ce fait en apparence paradoxal. En un mot, à défaut de questions systématiques sur ce sujet, on aurait, le plus souvent tendance à ignorer l'aménorrhée, si la malade ne faisait part au médecin de l'inquiétude qu'elle lui cause.

Le souci « d'être comme les autres », la crainte d'une stérilité définitive, la notion de gravité attachée à l'aménorrhée, sont autant de causes à l'anxiété de la tuberculeuse qui « n'a pas ses règles ». Par ailleurs, il s'agit quelquefois d'une femme qui vient seulement d'interrompre la vie conjugale, à l'occasion de son entrée en Sanatorium. Elle affirme être enceinte.

L'aménorrhée étant plus conditionnée par le degré d'évolution des lésions que par leur étendue, il est facile de concevoir que sa durée est très variable. L'aménorrhée définitive est le fait des malades chez lesquelles l'extension continuelle des lésions aboutit rapidement à la mort. Par contre, les formes susceptibles d'être relativement influencées par la thérapeutique, s'accompagneront d'aménorrhées transitoires, et, l'on peut dire, qu'en

général, toutes choses égales d'ailleurs, l'aménorrhée est d'autant plus courte que l'action thérapeutique est plus efficace.

C'est ainsi que chez les malades traitées par le pneumothorax il est rare d'observer une longue absence de menstruation.

« La réaction menstruelle de retour est de type normal » dit Caussimon. Et par cela cet Auteur entend : hyperthermie pré-menstruelle, hypothermie menstruelle.

Pour notre part, les règles de retour se font sans réaction thermique (17 cas sur 18), et quelque soit d'ailleurs l'évolution ultérieure de la maladie. Une fois nous avons observé une réaction thermique en clocher le jour précédant l'écoulement menstruel de retour. Cette réaction ne s'est plus reproduite aux menstruations suivantes.

Le plus souvent quand l'aménorrhée cesse, l'état local pulmonaire et l'état général sont tout différents de ce qu'ils étaient quand la disparition des règles s'est effectuée. Ce fait est signalé comme constant par Caussimon. Vidal a esquissé dans sa thèse une opinion analogue. Rouffiat a indiqué également ce rapport. Pour nous, c'est là un fait très fréquent. Et nous nous proposons de le discuter à propos du pronostic de l'aménorrhée. Mais il s'en faut qu'il n'y ait pas d'exception à cette règle. Dans plusieurs de nos observations pendant et après l'aménorrhée, l'aggravation a été continuelle. Cela n'est pas pour éclairer l'étude pathogénique de l'aménorrhée des tuberculeuses.

Diagnostic. — On a vu que dans les cas habituels la symptomatologie de l'aménorrhée est fruste. Au moment de la période menstruelle, seule l'absence de l'écoulement sanguin permet le plus souvent de parler d'aménorrhée.

Or, s'il est un état dont les premières manifestations sont semblables, c'est bien la gestation.

Toute jeune femme normalement réglée qui n'a pas ses règles est enceinte (Pinard).

C'est en effet avec la gestation que se pose en pratique le diagnostic de l'aménorrhée chez les tuberculeuses.

Tous les phthisiologues admettent l'allure grave que peut donner la gestation à la tuberculose pulmonaire. Tous exigent aujourd'hui un diagnostic précoce et de la gestation et de la forme anatomo-clinique de tuberculose pulmonaire. En effet, là comme toujours en matière de phthisiothérapie, il faut intervenir précocement. Tel aspect radiologique de sclérose diffuse inévolutive n'indique pas formellement le pneumothorax. La notion d'une gestation co-existante commande une surveillance radiographique minutieuse et répétée, si ce n'est, quelquefois, la mise en œuvre immédiate de la collapsothérapie. Nous en avons eu un exemple récent.

En présence d'une tuberculeuse non réglée il faut donc penser immédiatement à la grossesse. On pourra le plus souvent éliminer facilement et d'emblée ce diagnostic. Dans les cas où il y a présomption d'un début de gestation sans que l'examen clinique, dont les renseignements sont si discrets à cette période, ne viennent l'affirmer, nous pensons qu'il faut recourir au diagnostic biologique. Il ne nous appartient pas d'insister ici sur les beaux travaux qui ont permis, il y a peu de temps, la mise en pratique de cette méthode. Le passage d'une hormone hypophysaire dans l'urine de la femme dès le début de la gestation et pendant toute sa durée constitue le principe de cette méthode. On sait, en effet, que l'hypophyse est le moteur de l'appareil génital. L'injection d'urine contenant l'hormone hypophysaire à une souris impubère la rend pubère dans un délai très court. Le test de Zondek-Ascheim utilise la souris femelle, le test de Simonnet-Hinglais, la souris mâle. Nous avons étudié les urines de femme tuberculeuses aménorrhéiques par le test de Zondek-Ascheim.

Au delà de son intérêt pathogénique, cette étude importe au diagnostic de l'aménorrhée avec la grossesse.

En effet, si les hormones hypophysaires passaient habituellement dans les urines des aménorrhéiques comme cela se produit chez la femme en dehors de la gestation, après ovariectomie totale ou en cas de cancer génital, il n'était pas possible d'employer les tests biologiques dans le sens que nous indiquons. Heureuse-

ment il n'en est rien. On trouvera dans la partie expérimentale de cette étude le résultat de nos recherches à ce point de vue. Le test de Zondek-Ascheim a été chaque fois négatif.

Il est donc facile de ne pas confondre l'aménorrhée des tuberculeuses avec la grossesse.

De même le diagnostic ne se pose pas en pratique avec les aménorrhées physiologiques (post partum, ménopause). Par contre, chez une fillette tuberculeuse dont la puberté est retardée, on pourra se demander si la tuberculose seule est en cause, ou s'il s'agit d'un trouble endocrinien justiciable d'une thérapeutique appropriée. En pratique cela importe peu. Il faut se garder, pensons-nous, d'intervenir, pour rendre ses règles à une tuberculeuse, même bien entendu si elle ne les a jamais eues. Par ailleurs, dans les cas II et XXXV, nous avons observé deux fillettes dont la première menstruation s'est effectuée une fois.

Puis l'aménorrhée s'est établie. Elle dure encore dans un cas (II). Dans l'autre, elle a persisté pendant 7 mois, puis la menstruation a eu lieu normalement.

Nous ne pouvons nous empêcher de rapprocher ces cas des « pubertés retardées ». Le plus souvent, il s'agit, en pratique, d'aménorrhée tuberculeuse.

Nous citerons seulement les aménorrhées d'étiologie non tuberculeuse, dont la co-existence, pour être rare, a été néanmoins signalée : dans les affections du système nerveux, dans les troubles endocriniens primitifs.

Pronostic. — Nous avons vu quelle mauvaise réputation était faite par les anciens auteurs à l'aménorrhée en général. Plus près de nous différents médecins ont insisté sur le mauvais pronostic qu'il faut attacher à l'aménorrhée, parce qu'elle est néfaste pour certains, tandis que pour d'autres, c'est simplement « un symptôme grave ».

D'autres cependant n'ont pas manqué de signaler la période critique que constitue pour la tuberculeuse la menstruation. Ceux-

là aussi se sont demandés si l'aménorrhée, la suppression de cette période menstruelle dangereuse, était une éventualité souhaitable.

Sabourin, Rouffiat, Vidal, Stannitch, posent la question sans formuler leur réponse. Toutefois Rouffiat avec Sabourin distinguent de l'aménorrhée pathologique, celle de l'allaitement, et, avance que c'est là une chance pour la tuberculeuse dont les règles ainsi supprimées ne menacent plus l'existence. Enfin Caussimon et tout récemment Granzow ont pensé que l'aménorrhée des tuberculeuses n'était pas redoutable. Au contraire, disent-ils, « l'état général et local se relève au cours de l'aménorrhée silencieuse » (Caussimon) : « il semble s'agir d'une réaction de défense de l'organisme » (Granzow). Nos conclusions seront très proches de celles de cet auteur dont les recherches toutes récentes ont été publiées il y a peu de temps en Allemagne.

Mais tout d'abord la menstruation est-elle une période critique pour la tuberculeuse ? Sabourin n'a-t-il pas écrit de la menstruation que c'était « une véritable épée de Damoclès que le médecin voit suspendue au-dessus de la tête de ses malades tuberculeuses, tremblant de la voir après tant de secousses successives venir trancher définitivement le fil ténu qui les tient à la vie. Ce sont alors des malades tuées par leurs règles ». Caussimon qui a minutieusement étudié la fièvre des tuberculeuses au moment des règles, a insisté sur les poussées post-mensuelles qu'il a rattaché aux épisodes de bacillémie tuberculeuse.

Il nous semble que ces faits de menstruation avec retentissement pulmonaire ne sont pas d'observations très fréquentes. Pendant 8 mois en moyenne nous avons relevé la température menstruelle de 263 malades. 173 malades ont été régulièrement réglées sans réaction thermique pré ou post-menstruelle. Nous précisons que toutes ces malades étaient des tuberculeuses avérées pour lesquelles un examen de l'expectoration avait montré une fois au moins la présence de B. K.

Parmi elles, bon nombre présentent des formes étendues de tuberculose, quelquefois à caractère évolutif. Nous ne pouvons ici, faute de place, et aussi parce que cela sortirait du cadre de cette étude, citer les plus typiques de ces observations.

Mais, par exemple, nous suivons, depuis deux ans, une jeune fille chez laquelle l'évolution des lésions a indiqué l'institution d'un pneumothorax double successif. Cette malade a toujours été très régulièrement réglée sans la moindre élévation thermique. On peut donc dire, croyons-nous, que la majorité des tuberculeuses ont des lésions indifférentes à la menstruation. Par ailleurs 49 de nos malades ont présenté habituellement ou de temps à autre de la fièvre au moment des règles. Dans 33 cas, il s'agissait d'une élévation prémenstruelle de la température réalisant une courbe « normale » ou « normale amplifiée », selon la distinction de Caussimon. Dans 12 cas, il y a eu véritable poussée évolutive pulmonaire post-menstruelle. Dans deux cas nous avons noté une hémoptysie au moment des règles, dans un cas une pleurésie déclanchée par une menstruation, et dans un autre cas une méningite tuberculeuse dont le début a coïncidé avec les règles.

Nous résumons dans le tableau ci-dessous nos constatations relatives au rapport de la tuberculose et de la menstruation.

Nombre de malades.....	263	
Règles apyrétiques.....	173	65,7 %
Règles légèrement hyperthermiques.....	33	12,5 %
Règles avec épisode grave.....	16	6 %
Aménorrhées.....	39	14,8 %

Mais pour n'être pas fréquente la « menstruation aggravante » n'en existe pas moins. On en trouvera dans nos observations des exemples évidents. Parfois l'écoulement menstruel marque le début d'une poussée évolutive des lésions. Dans un de nos cas cette poussée postmenstruelle a pu aboutir à une perforation pulmonaire mortelle. Mais les choses sont loin d'être toujours aussi évidentes. Parfois sans qu'il existe de poussée postmens-

truelle, la simple apparition des règles chez une fillette, le retour de la menstruation après l'aménorrhée peut indiquer le début d'une aggravation continuelle. Ne peut-on par là aussi parler de menstruation néfaste ?

En regard de cette influence néfaste de la menstruation existe-t-il une influence analogue qui puisse être reprochée à l'aménorrhée ? « Il faut combattre l'aménorrhée qui active la phtisie par des congestions périodiques » (Calmette). « Les progrès de la phtisie sont hâtés par le flux pulmonaire que fait naître la pléthore momentanée, par défaut de sécrétion cataméniale » (Bernutz). Et Sabourin d'insister sur les équivalents menstruels. En fait, ces diverses opinions veulent expliquer l'aménorrhée grave telle qu'on l'observe à une phase terminale de la maladie ou dans l'aménorrhée active de Caussimon. Au cours de cette dernière, tout se passe comme s'il n'y avait pas aménorrhée. Le molinien cataménial est présent avec son retentissement pulmonaire. D'ailleurs l'aménorrhée active est rare et si ses réactions thermiques sont nettes et intenses, il faut la classer avec les menstruations aggravantes plutôt qu'avec l'aménorrhée silencieuse dont elle diffère absolument. Quant à l'aménorrhée qu'il est courant d'observer à une phase terminale de la maladie, il n'est pas question qu'elle modifie en quoique ce soit le pronostic, que le tableau clinique autant souvent que la vanité des efforts thérapeutiques affirment irrémédiable.

Nous ne reviendrons pas sur les équivalents menstruels, leur rareté est telle qu'ils ne peuvent intervenir dans l'estimation pronostique de l'aménorrhée.

Quelle est donc cliniquement l'influence de l'aménorrhée sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire ?

Dans 22 cas nous n'avons pas observé la menstruation avant l'aménorrhée.

Chez huit malades la menstruation avant l'aménorrhée était néfaste.

OBSERVATION 1. - Il existe deux fois successivement une poussée évolutive potsmenstruelle. L'aménorrhée qui s'établit

s'accompagne d'une stabilisation, Sans doute elle n'est pas entièrement responsable de cette amélioration puisque nous savons que cette malade était traitée par le pneumothorax et la crisalbine. Néanmoins et malgré ces traitements le retour des règles ne tarde pas à déterminer une perforation à la faveur d'une poussée postmenstruelle. Cette perforation cause rapidement le décès de la malade. Il s'agissait assurément d'une forme très sérieuse pour laquelle avait joué le rôle de la contamination familiale intense (le père et 7 frères décédés de T. P. et la mère elle-même tuberculeuse). Mais ici la succession des faits est des plus évidente : poussées extensives menstruelles que supprime l'aménorrhée avant que le collapsothérapie et la chrysothérapie aient pu agir. Malgré cette double thérapeutique, le retour des règles est l'occasion d'une aggravation définitive. Les autres observations ne sont pas moins significatives.

OBSERVATION II. — L'apparition des premières règles chez cette malade marque le début d'une chute pondérale. Celle-ci, d'ailleurs, est corrélative d'une aggravation générale et pulmonaire. Au contraire, depuis l'aménorrhée, malgré l'étendue des lésions, la courbe de poids tend à se stabiliser.

OBSERVATION III. — Une période menstruelle accidentellement fébrile est suivie d'aménorrhée.

OBSERVATION V. — Deux périodes menstruelles sont suivies de poussée lésionelle extensive. L'aménorrhée supprime ces réactions dangereuses. C'est bien l'aménorrhée, car on ne peut admettre que la collapsothérapie soit déjà seule en cause dans cette action bienfaisante.

OBSERVATION VI. — Chez cette malade traitée par la seule cure sanatoriale l'aménorrhée marque le début de l'amélioration. Les menstruations antérieures étaient fébriles et à cette période l'aggravation continue.

OBSERVATION XVII. — A nouveau nous observons deux poussées évolutives postmenstruelles et l'aménorrhée consécutive. Après le retour des règles la courbe de poids se stabilise alors qu'elle était en ascension continue jusque là.

OBSERVATION XXXVI. — Poussée évolutive grave postmenstruelle et les règles suivantes sont absentes.

OBSERVATION XXXVII. — Ici la menstruation avant l'aménorrhée n'a pas été observée. Mais, le retour des règles met fin à l'amélioration de la malade et détermine un épisode évolutif pour lequel un pneumothorax doit être institué.

Comme on le voit, c'est un fait constant dans nos observations que l'aménorrhée vienne interrompre les manifestations dangereuses de la menstruation.

D'autre part, nous sommes frappés de la coïncidence dans 5 cas du début de l'aménorrhée avec l'institution d'une thérapeutique qui se révèle ultérieurement efficace (4 fois le pneumothorax, 1 fois le traitement aurique). Nous en rapprochons la constatation non moins fréquente de l'aménorrhée dès le début de la cure sanatoriale, comme cela est noté dans nos observations.

C'est ainsi que nous n'avons pas pu dans 22 cas, observer la période menstruelle précédant l'aménorrhée, précisément parce que celle-ci débutait à l'entrée de la malade.

Enfin, dans 7 cas, la menstruation ne semblait pas influencer l'évolution de la tuberculose pulmonaire, et l'aménorrhée est intervenue cependant. Il n'empêche que dans chaque cas nous avons pu apprécier l'influence apparente de l'aménorrhée sur l'évolution de la tuberculose. Jamais cette influence ne nous a paru orientée dans un sens défavorable. Elle fut parfois nulle, l'aménorrhée n'apportant aucune atténuation, à l'évolution de la maladie. Mais chez 25 malades, soit dans 64 % des cas, l'influence de l'aménorrhée fut nettement favorable, à tel point que souvent l'aménorrhée cessant, l'amélioration elle-même s'arrêta pour faire place, quelquefois, à une aggravation immédiate.

En résumé :

L'aménorrhée des tuberculeuses est caractérisée chez ces malades par l'absence de flux menstruel et de tout molimen cataménial.

Elle paraît relativement peu fréquente (15 % des cas).

Elle semble déterminée dans son apparition et dans sa durée par le potentiel évolutif des lésions et n'est le plus souvent accompagnée d'aucun équivalent menstruel.

Chez les tuberculeuses, c'est avec la grossesse essentiellement que se pose son diagnostic.

A la phase terminale de la maladie l'aménorrhée n'intervient plus pour assombrir le pronostic.

Par contre, dans les formes de plus en plus nombreuses que les progrès du diagnostic et de la thérapeutique phthisiologiques révèlent curables, elle apparaît comme une réaction de défense de l'organisme qui s'adjoint à l'efficacité du traitement pour favoriser l'arrêt de la maladie.

CHAPITRE II

RAPPEL HISTOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE SUR LA MENSTRUATION

L'appareil génital de la femme, en dehors de la gestation, subit des modifications cycliques en rapport avec la menstruation. C'est ainsi qu'il existe un cycle ovarien et un cycle utérin. Les trompes et le vagin n'échappent pas non plus à ces modifications périodiques. Nous allons résumer d'après les notions les plus généralement admises ce que l'histologie apprend sur l'évolution menstruelle de ces différents organes.

L'Ovaire. — On sait que tout au long de la vie sexuelle l'ovaire assure l'ovulation au niveau des follicules primordiaux qui viennent à maturité et se rompent successivement. La puberté est marquée par la première ovulation. Mais déjà, bien avant elle, il existe dans l'ovaire des follicules dits « atrésiques », dont on pense qu'ils jouent un rôle dans la genèse des caractères sexuels secondaires. Comment évolue, au cours du cycle, un des follicules de De Graaf ? Au début, il apparaît comme une petite vésicule. Celle-ci se développe vers l'extérieur. Au pôle le plus éloigné du centre de l'ovaire, la membrane du follicule s'amincit. Bientôt elle se rompt. Du liquide folliculaire et l'ovule s'échappent : la déhiscence est effectuée.

La cavité folliculaire, contenant la « liquor folliculi » est limi-

tée par deux membranes, intérieurement la granuleuse et, extérieurement, la thèque. La granuleuse, épithéliale et sécrétoire est constituée par de petites cellules polygonales. Au pôle central du follicule, la granuleuse épaissie forme le « cumulus proligère » qui contient l'ovule. La thèque comprend deux revêtements : l'interne glandulaire, riche en graisse, l'externe conjonctif. Après la déchirure du follicule, celui-ci est le siège de modifications dont le résultat est la formation du corps jaune.

La granuleuse prolifère. Ses cellules deviendront les cellules lutéiniques. La thèque interne s'hypérémie. Le sang extravasé des capillaires infiltre la granuleuse dont il assure une large vascularisation. A la faveur de l'hyperplasie épithéliale, la thèque conjonctive est refoulée et disloquée. Les cellules de la granuleuse continuent à se multiplier ; à leur plein développement elles présentent de nombreuses vacuoles et des granulations de lipoides phosphorés (cellules lutéiniques).

Le corps jaune menstruel est entièrement comparable à quelques détails près au corps jaune gestatif et quant à l'origine, et quant à la structure. Toutefois, tandis que ce dernier subit une évolution complète, ce qui caractérise le corps jaune menstruel, c'est sa régression fonctionnelle rapide quand l'ovule n'est pas fécondé. Les cellules lutéiniques subissent rapidement la dégénérescence graisseuse et il se fait une imprégnation de l'organe par des enclaves lipoïdiques indélébiles qui peut faire régresser le corps jaune jusqu'à l'état de « corpus albicans ».

L'Utérus. — C'est un fait bien connu depuis les travaux de Schröder (1922) qu'à chaque menstruation la muqueuse utérine est renouvelée.

C'est ainsi que l'hémorragie arrêtée, vers le cinquième jour du cycle menstruel, la muqueuse commence à se réparer. Constituée par deux couches, la basale inactive et la couche fonctionnelle, elle se met à proliférer et à s'épaissir. Vers le quinzième jour du cycle, ses glandes sécrètent une substance hyaline peu abondante.

Ses cellules superficielles sont cylindriques et ciliées. Cette

activité congestive et sécrétoire s'accroît encore pendant la période prémenstruelle. Les glandes sont hypertrophiées, les vaisseaux dilatés. « L'ensemble de la muqueuse a un aspect vacuolaire qui rappelle à la coupe celui de la deciduale (Cotte). On a donné à cet aspect le nom de stade prégravidique. Tous ces phénomènes cessent le premier jour du cycle menstruel suivant quand la fécondation n'a pas lieu. Les glandes se vident de leur contenu. Par diapedèse, puis par rupture vasculaire, le sang à travers le stroma gagne la cavité utérine, puis s'écoule par le vagin; la muqueuse est en partie expulsée avec lui, en partie phagocytée. La muqueuse était prête à recevoir l'ovule fécondé; devenue inutile, elle disparaît.

Trompes et vagin. — Les cellules épithéliales de la trompe sont très élevées au milieu du cycle menstruel. A la fin du cycle elles sont basses et irrégulières. Les modifications du vagin sont mal connues.

Pour ce qui est du mécanisme de la menstruation, personne ne discute plus ses rapports avec l'ovulation. Si l'ovulation peut exister sans menstruation, comme l'attestent des cas de grossesse au cours de l'aménorrhée, en particulier chez certaines tuberculeuses qui n'ont pas leurs règles, la menstruation ne peut avoir lieu sans ovulation. Il s'en faut cependant que les rapports chronologiques entre ovulation et menstruation soient indiscutablement établis.

Différentes théories ont été édifiées pour expliquer le mécanisme de la fonction menstruelle.

Pouget, Pflüger, ont fait intervenir le système nerveux. L'augmentation de volume du follicule irriterait par compression des filets nerveux ovariens et par voie réflexe la menstruation serait déclanchée.

Mais nous avons vu qu'il n'y a pas simultanéité entre l'ovulation et la menstruation.

Quand la déhiscence de l'ovule se produit (on s'accorde pour dire que c'est du 13^e au 15^e jours du cycle) la muqueuse utérine n'est pas encore au stade prémenstruel.

D'ailleurs, Halban a montré que l'énervation de l'utérus ou de l'ovaire n'empêchaient pas la menstruation.

M. Vignes a rapporté, en 1926, une théorie anaphylactique de la menstruation. Celle-ci s'appuie sur des expériences faites par Bouché et Hustin. Ces auteurs, en injectant du sérum de cheval dans l'utérus de femmes préalablement sensibilisées, ont vu se produire un écoulement sanguin analogue au flux menstruel. Dans le même esprit, Hofbauer a signalé que pendant la période prémenstruelle, la femme était plus sensible aux chocs colloïdo-clasiques. Carlini. Dalché ont ajouté que les phénomènes de la menstruation étaient à rapprocher, en tant que manifestations, des systèmes endocriniens et neuro-végétatifs de l'anaphylaxie. Au reste, cette théorie tendait à expliquer l'écoulement menstruel et nous savons que histologiquement ce n'est là qu'une phase ultime de l'évolution prégravidique de la muqueuse utérine non utilisée. Une théorie qui n'explique que l'écoulement ne peut expliquer la fonction menstruelle tout entière.

Pour obscure que soit encore cette question, il semble bien qu'il faille placer la menstruation sous la dépendance des hormones ovariennes.

Plusieurs physiologistes ont pensé avec Fraënkcl que le corps jaune est le moteur de la menstruation. Pour eux, la période d'état du corps jaune coïncide avec la menstruation. Et même l'un d'eux a pu supprimer la menstruation en détruisant le C. J. au fer rouge, au cours d'une intervention.

Cependant, cette théorie ne peut plus être acceptée, actuellement. En effet, l'étude histologique et histochimique du C. J. a bien montré que la menstruation ne se produit qu'après le début de la régression de cet organe (9). D'autre part, les essais de destruction du C. J. ont été maintes fois répétées sans confirmer l'opinion de Fraënkcl.

C'est ainsi qu'actuellement on tend à admettre que « le C. J. à maturité tient sous sa dépendance la place sécrétoire de l'endomètre et retient par ses hormones l'arrivée du flux menstruel » (Cotte).

Les recherches récentes nous ont appris à connaître les hor-

mones sexuelles, à étudier expérimentalement leur action physiologique, à pénétrer ainsi plus avant dans le mécanisme de la menstruation.

Nous ne pouvons ici que résumer les résultats des nombreux travaux qui, depuis ces dernières années, ont fait considérablement évoluer la physiologie de l'ovaire.

Il semble que les hormones sexuelles soient au nombre de quatre, deux hormones hypophysaires et deux hormones ovariennes.

Les hormones ovariennes. — Elles ont été bien étudiées récemment dans un rapport d'ensemble très documenté présenté par M. Courrier à la Société de Biologie.

La folliculine. — C'est la plus anciennement connue. Sa présence fut tout d'abord reconnue dans le liquide folliculaire, grâce aux modifications que reproduit au niveau de l'appareil génital l'injection de ce liquide aux femelles castrées des rongeurs. On sait en effet que l'ensemble de ces modifications a été appelé phase folliculaire. On peut caractériser la phase folliculaire en disant qu'elle se traduit par une hypertrophie et une hyperplasie du tractus génital. Au niveau du vagin, il se fait également des modifications cytologiques (œstrûs) sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

La folliculine serait un composé ternaire, faiblement acide, soluble dans les solvants des lipoides et hydrosoluble. Sa thermostabilité est assez grande (100°). Elle est détruite par oxydation. On a pu préparer une folliculine cristallisée.

La folliculine agit sur l'ensemble du tractus génito mammaire. Sans revenir sur son action vaginale beaucoup moins évidente chez la femme et chez beaucoup de mammifères que chez les rongeurs, signalons qu'elle est capable d'hypertrophier l'utérus. Dans cette action utérine c'est le muscle surtout qui est intéressé, la folliculine ne pouvant à elle seule assurer toutes les modifications de la muqueuse. Les modifications tubaires sont également sous sa dépendance.

Ainsi que nous le verrons, la folliculine est antagoniste de l'hormone du corps jaune : elle aurait une action modératrice sur l'hypophyse antérieure. Il existerait aussi une action antagoniste entre la folliculine et l'insuline.

La présence de la folliculine a été décelée dans de nombreux organes chez différents vertébrés. Chez les mammifères adultes, c'est le liquide folliculaire qui contient l'hormone en plus grande quantité. Mais on en a trouvé dans l'utérus, dans le placenta, dans le sang de la femelle gestante. Franck en a décelé dans le sang menstruel. Dans les urines, la folliculine existe en grande quantité au moment de la gestation ; elle est éliminée plus partiellement au cours du cycle menstruel.

On peut affirmer que la folliculine est produite dans l'ovaire puisque l'ablation de cet organe entraîne l'atrophie du système génito mammaire par défaut de folliculine. Au cours de la gestation, elle serait élaborée aussi par le placenta. Dans l'ovaire, il semble que ce soit essentiellement le follicule et surtout le follicule mûr qui le secrète. En effet, le maximum d'élimination par les urines et les matières fécales coïncide avec l'ovulation. Enfin, la folliculine serait détruite dans le poumon par oxydation. Nous reviendrons sur ce point.

La lutéïne. — C'est l'hormone du corps jaune. On sait qu'au début de la gestation l'ablation du corps jaune entraîne l'avortement. C'est en effet que l'action de la lutéïne consiste essentiellement à préparer et à assurer la nidation de l'œuf par prolifération de l'endomètre. Cette action ne serait possible que si l'utérus a été sensibilisé préalablement par la folliculine. (Courrier.)

Enfin, la lutéïne neutraliserait physiologiquement l'action de la folliculine (action anti-œstrale). Elle serait capable d'inhiber l'ovulation par action modératrice sur l'hypophyse antérieure.

Hormones hypophysaires. — C'est ainsi qu'il semble exister deux hormones préhypophysaires, grâce auxquelles cette

glande se comporterait comme le « primum movens » de l'appareil génital.

Ces deux hormones, chimiquement très voisines, ont été dénommées par Zondek, Prolan A et Prolan B. Ce sont des substances très fragiles, dont l'action sur le tractus génital de la souris femelle impubère est caractéristique.

Le Prolan A. déterminerait la maturité folliculaire. En effet, l'ovaire de la souris injecté subit une puberté précoce et se recouvre de petites vésicules nombreuses qui sont des follicules mûrs.

On le trouve sans Prolan B. dans les urines des femmes ovariectomisées ou atteintes de cancer génital.

Le Prolan B déterminerait la maturité du corps jaune. L'ovaire de la souris injectée est augmenté de volume et recouvert de grains jaunâtres qui sont des corps jaunes atrésiques. Le Prolan B existe sans Prolan A dans les urines de la femelle gestante. C'est à sa présence que sont dus les tests du diagnostic biologique de la grossesse.

Nous dirons encore des hormones ovariennes qu'elles ne présentent pas de spécificité zoologique. Les hormones hypophysaires présentent également cette propriété et en outre elles sont indifféremment actives pour le mâle et la femelle.

A partir de ces notions hormonales récentes, quelle conception peut-on avoir de la menstruation ?

La sécrétion de Prolan A par l'hypophyse, qui existe avant la puberté, ne deviendrait efficace qu'à cette période. Elle provoquerait la maturité d'un follicule et l'ovulation. Celle-ci, peut-être par action mécanique réflexe ou par action de la folliculine sur l'hypophyse déclancherait la sécrétion de Prolan B auquel serait due la maturité du corps jaune développé sur la cicatrice du follicule.

C'est ainsi qu'il existerait deux phases : la phase folliculaire et la phase lutéinique. Pendant la première : maturité du follicule, hypertrophie du muscle utérin, prolifération très lente de la muqueuse utérine. Puis l'ovulation se produit. Aussitôt débute la formation du corps jaune. La lutéine inhibe l'ovulation et

neutralise la folliculine. Son action est intense sur la muqueuse utérine préalablement sensibilisée par la folliculine. Elle détermine l'aspect prégravidique de cette muqueuse.

Mais l'ovule n'est pas fécondé. Peut-être sous l'action de sa résorption, la menstruation se déclanche.

Son premier temps, c'est la régression fonctionnelle du corps jaune. L'action de la lutéine cesse.

Dans une communication toute récente à la Société de Biologie, M. Courrier qui s'est fait un des apôtres de l'antagonisme des hormones ovariennes a pourtant montré que cet antagonisme n'était pas absolu. Les injections de folliculine à forte dose chez une lapine portant encore un corps jaune récemment actif, déterminerait au niveau de la muqueuse utérine les modifications histologiques de la phase menstruelle chez la femme.

Et M. Courrier auquel d'ailleurs sont dues bon nombre des recherches que nous avons mentionnées ci-dessus, conclut que :

- La menstruation serait le fait « de l'action de la folliculine sur un endomètre préparé par le corps jaune » et non pas par la seule suppression de la stimulation lutéinique.

CHAPITRE III

ESSAI D'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

A la lumière des travaux si intéressants que nous avons essayé de résumer dans le chapitre précédent il nous a semblé que différentes questions pourraient être posées à l'expérimentation dont les réponses tendraient peut-être à éclairer la physiopathogénie de l'aménorrhée. Nous avons vu que certains auteurs considéraient comme probable « la mort » de l'ovaire chez les tuberculeuses dont les règles sont absentes. Si ce fait est exact il apparaît que l'on puisse déceler dans les urines des aménorrhéiques tuberculeuses, comme dans celles des femmes hystérectomisées, l'hormone hypophysaire antérieure (Prolan A de Zondel).

D'autre part nous avons vu que la manifestation première et essentielle de l'activité ovarienne c'est la sécrétion de la folliculine, folliculine d'ailleurs qui peut être, en dehors de la **gestation** trouvée dans le sang menstruel, dans les matières fécales et dans les urines. C'est dans les urines que nous avons cherché la folliculine chez les tuberculeuses non réglées.

Nous avons vu également que la folliculine serait détruite par le poumon ; cette opinion est due aux travaux de physiologistes Américains (Fee, Mariam et Parkes).

Ces auteurs ont montré que si l'on isolait expérimentalement la petite circulation et que si l'on injectait dans la petite circulation ainsi isolée une certaine quantité de folliculine, on ne retrouvait quelques minutes après que très peu de folliculine dans le cœur, dans le tissu pulmonaire et dans le sang. Par ailleurs en mélangeant de la folliculine à du sang seul, même après contact prolongé, on peut toujours retrouver par extraction la même quantité d'hormone. Les auteurs concluent que la folliculine serait détruite par oxydation dans le poumon, grâce à un mécanisme analogue à celui de l'hématose.

C'est ainsi que nous avons voulu savoir si, chez la femme enceinte, ou de grandes quantités d'hormone folliculaire sont trouvées dans le sang circulant il n'est pas possible de déceler l'hormone dans l'expectoration.

Enfin la folliculine par sa seule présence est-elle susceptible d'aggraver l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye ? Nous avons tenté de le vérifier également.

§ 1^{er}. — Recherche de l'hormone hypophysaire dans l'urine

Nous avons étudié l'urine des quatre malades dont les observations figurent à la fin de cette étude sous les numéros XI, XXII, XXIII, et XXIV.

Méthode employée. — Le principe de cette méthode réside dans la propriété qu'à l'hormone préhypophysaire de déterminer une puberté précoce chez la souris impubère.

L'hormone recherchée était le Prolan A puisqu'aucune de

nos malades n'était enceinte. Nous avons usé de la technique employée pour la recherche du Prolan B dans l'urine de la femme gestante (Test de Zondek et Ascheim).

Les urines étaient recueillies chaque matin **pour** chaque malade, légèrement acidifiées (une goutte d'acide chlorhydrique pur pour 10 cm. cubes d'urine), filtrées sur papier et conservées à la glacière pendant la journée. Les souris choisies pour ces expériences appartenaient à la même nichée et pendant la durée des injections elles furent laissées avec la mère. La nichée comportait 6 souris dont un mâle. Nous fîmes un signe distinctif à chaque femelle. La souris n° 5 servit de témoin : elle pesait 8 grammes ; les quatre autres pesaient presque exactement 7 gr. 50 chacune.

Des injections de 0 cm. 2 furent pratiquées pendant 3 jours à 8 heures, à 12 heures, à 16 heures, à 20 heures et à minuit chez chacune des souris. Les injections furent commencées le 20 novembre à 8 heures. Les cinq souris furent sacrifiées le 26 novembre.

Il n'existait chez les petits animaux en expérience aucune hypertrophie du tractus génital qui était aussi grêle chez chacun d'eux que chez la souris témoin.

Nous n'avons pas fait pratiquer d'examen histologique.

C'est ainsi que nous avons cru pouvoir conclure à l'absence de Prolan dans les urines des aménorrhéiques tuberculeuses.

§ 2. — Recherche de la folliculine dans les urines

Au cours du cycle menstruel nous l'avons vu, la folliculine est en circulation dans le sang (Franck). Elle peut passer dans les matières fécales et dans les urines (Siebke).

Ce sont deux physiologistes américains Allen et Doisy qui dès 1923 reprenant des travaux de Stockard et Papanicolaou mon-

trèrent que l'étude du frottis vaginal de la souris permettait de reconnaître et de doser l'action de la folliculine sur l'organisme de cet animal. Ce test est d'une grande fidélité à condition que l'on s'entoure de quelques précautions essentielles.

Voici en quoi il consiste.

Normalement, l'épithélium vaginal de la souris, en dehors de la gestation, évolue rythmiquement suivant un cycle qu'on a dénommé cycle Oestral. La durée de ce cycle est en moyenne de quatre à six jours. Il est du à la succession des phases suivantes que l'on reconnaît en examinant au microscope deux fois par jour un prélèvement des sécrétions vaginales de la souris, étalées sur une lame et colorées.

Première phase : PROÆSTRUS. — C'est une phase très brève au cours de laquelle on observe des cellules épithéliales petites et arrondies, à noyau net et bien coloré, en assez grand nombre et disposées en petits placards. On ne trouve pas, de leucocytes dans la préparation. Déjà il existe quelques cellules « oestrales ».

Deuxième phase : OESTRUS. — Caractérisée par la seule présence des cellules oestrales. Ce sont d'assez grandes cellules polygonales, à bords repliés, pâles parce qu'elles prennent mal le colorant, sans noyau. Elles sont disposées en placards. Il semble que ce soit des cellules kératinisées. Fait capital : on ne trouve pas de leucocytes.

Troisième phase : METOESTRUS. — Au cours de cette phase il existe encore de nombreuses cellules kératinisées, mais les leucocytes migrants ont envahi la préparation. On les trouve disposés en larges amas. On trouve de temps à autre des cellules épithéliales nucléées plus grandes que les cellules du proestrus mais très analogues à ces dernières.

Quatrième phase : DIOESTRUS. — On ne trouve plus de cellules kératinisées. Avec ou sans leucocytes on observe

quelques cellules épithéliales et surtout de nombreux filaments entrecroisés ou disposés parallèlement en bandes, comme un tissu dont on aurait dissocié les mailles.

Telles sont les phases du cycle œstral.

Ce cycle est essentiellement dû à l'action de la folliculine. En effet chez l'animal castré le cycle disparaît. Habituellement alors l'épithélium vaginal reste à la phase de repos qu'est le dioestrus. Toutefois certains auteurs, et nous avons pu le constater, ont décrit des modifications rythmiques de l'épithélium vaginal chez la souris castrée. Les cellules jeunes, les leucocytes peuvent apparaître ou disparaître des préparations successives. Jamais cependant on ne trouve de cellules œstrales kératinisées. Au contraire si l'on traite une souris castrée par des injections de folliculine le cycle œstral est exactement reproduit. En particulier on peut reconnaître facilement les cellules kératinisées. Il semble bien que ce soit leur présence et la disparition contemporaine des leucocytes qui soit sous la dépendance propre de la folliculine.

Sans parler ici du dosage de la folliculine à partir du test vaginal, dosage qui est maintenant d'usage courant, il nous faut indiquer quelles précautions sont indispensables pour la recherche qualitative par cette méthode. Ces précautions tiennent aux différents éléments de la question à savoir : les animaux, les injections, l'excipient de la folliculine, l'interprétation des résultats.

Les souris doivent être utilisées à une date convenable après la castration. En effet injectées trop tôt, elles présentent un système génital dont l'involution n'est pas achevée. Si on les utilise seulement un à deux mois après la castration leur sensibilité à la folliculine est très diminuée. C'est ainsi que certains auteurs (Kant et Doisy) ont entretenu la sensibilité de leurs animaux en leur injectant régulièrement de la folliculine chaque semaine.

Les injections doivent être fractionnées pour un même échantillon à étudier. On a vu en effet (Lipschütz) qu'à teneur égale en folliculine une préparation est d'autant plus active que la dose injectée est plus fractionnée. D'autre part il importe de

préciser le lieu de l'injection, celle-ci étant moins efficace par voie sous-cutanée que par voie intrapéritonéale.

La folliculine est différemment active en solution huileuse et en solution aqueuse. D'autre part la solution huileuse a l'inconvénient d'être moins aisément résorbée.

Enfin l'interprétation des résultats n'est pas la même pour tous les auteurs. Certains ne portent qu'une appréciation qualitative. La plupart actuellement cherchent à effectuer un dosage biologique, soit en tenant compte dans chaque préparation du pourcentage des différents éléments cellulaires, soit en considérant comme l'unité-souris de folliculine la plus petite quantité susceptible de provoquer une phase œstrale totale.

C'est à l'aide du test d'Allen Doisy que nous avons recherché la folliculine dans les urines de nos malades.

Méthodes de recherches. -- Principes. On pratique une extraction de la folliculine de l'urine. L'extrait est injecté à une souris castrée. L'étude du frottis vaginal est effectuée pendant une semaine à partir de la dernière injection.

Castration des souris. Le procédé que nous avons utilisé nous a été aimablement montré par M. le Dr Gayet, professeur de physiologie à l'Ecole de Rouen, qui, par ailleurs nous a guidé dans nos travaux préalables sur les hormones et que nous tenons à remercier encore ici très respectueusement.

Une souris adulte est fixée, le ventre sur une planchette. Les pattes sont tendues par des ficelles, elles-mêmes retenues à des clous aux quatre angles de la planchette. La région lombaire est tondue aux ciseaux et iodée. L'animal est anesthésié à l'éther. Nous avons utilisé à cet effet un tube à essai contenant un centimètre cube d'éther et près de son extrémité ouverte un petit tampon de coton hydrophile.

Les instruments ont été stérilisés (ciseaux fins et mousses, pinces précelles, pinces de Péan, épingles). On fait aux ciseaux une boutonnière sur la peau de la région lombaire à un demi-centimètre en dehors de la ligne médiane et à un centimètre au-

dessous du bord inférieur du thorax. Dans cette boutonnière l'extrémité d'une pince précelle fermée est introduite. On laisse les branches s'ouvrir et à la faveur de cet écarteur on saisit le muscle avec une pince précelle tenue de la main droite. La portion ainsi soulevée est reprise par la pince gauche. On pratique une seconde boutonnière dans la couche musculaire. Le plus souvent l'ovaire, petit et rouge, presque complètement enveloppé d'un petit globule de graisse blanche vient se présenter à l'orifice musculaire. On le saisit et l'attire délicatement au dehors. Une épingle tenue dans une pince de Péan est chauffée au rouge et l'ovaire étant soulevé on sectionne par cautérisation à la fois la corne utérine correspondante, le pédicule de l'ovaire en dedans et en haut le petit ligament par lequel il est appendu au rein. Il reste à fermer la paroi. La même épingle embroche successivement le bord externe de la peau, le bord externe du muscle, le bord interne du muscle et le bord interne de la peau (à gauche on commence inversement par le bord interne de la peau). On fait avec un fil de coton trempé dans de la teinture d'iode un triple nœud, étranglant d'abord les tissus immédiatement au dessous de l'épingle, puis fixant deux fois en passant chaque fois autour d'elles les deux extrémités de l'épingle. De celle-ci on ne laisse, y compris la tête, que la longueur nécessaire (pinces coupantes). L'excédent de fil est également sectionné.

La castration est pratiquée de chaque côté. Les suites sont des plus simples. Les tissus dans lesquels est embrochée l'épingle, étranglés par le premier nœud se nécrosent et tombent entraînant la chute de l'épingle et du fil vers le dixième jour. La réunion de la paroi est effectuée à cette date.

C'est grâce à la simplicité de ce procédé (mortalité 5 %) que nous avons pu utiliser le test d'Allen.

Extraction de la folliculine de l'urine. — Il existe de nombreux procédés d'extraction. Certains consistent à concentrer l'urine dans le vide puis à l'agiter à plusieurs reprises avec du chloroforme. On obtient ainsi une solution chloroformique de l'hormone. D'autres procédés s'adressent directe-

ment à l'urine non concentrée que l'on agite avec différents solvants : l'huile d'olive pour Marrian (extraction de 75 % de l'hormone), l'éther, le benzène, l'alcool pour d'autres auteurs. Mais le degré de pureté de l'extrait obtenu par ces méthodes rudimentaires n'est pas satisfaisant. Aussi, et en particulier pour préparer de la folliculine cristallisée, s'est-on adressé à des méthodes plus complètes faisant intervenir la purification chimique. (Siebke, Marrian). La folliculine est extraite de nombreuses fois par l'éther ou le benzène. Le résidu d'évaporation du solvant est traité par une série de saponifications par la soude, la folliculine étant chaque fois déplacée de ses sels alcalins par du gaz carbonique. En usant enfin pour une même préparation successivement de différents solvants, on parvient à obtenir une préparation très pure et aqueuse.

Nous avons essayé deux de ces dernières méthodes parce qu'elles permettent une extraction presque totale de la folliculine et auraient pu nous faire évaluer quantitativement la folliculine dans les urines des aménorrhéiques.

Mais ces méthodes exigent une expérience pratique considérable de la chimie. Nous avons pu en juger en pratiquant les essais sur des solutions de folliculine de titre connu. Les erreurs en général assez graves étaient dues à l'imperfection de nos moyens expérimentaux.

C'est ainsi que nous nous sommes contentés actuellement de la recherche qualitative de l'hormone dans l'urine. A cet effet nous avons préféré aux méthodes comportant l'épuration chimique dont la complexité ne permet d'étudier qu'une seule malade à la fois, un procédé beaucoup plus simple grâce auquel nous avons pu faire porter notre étude sur six malades pendant un mois. Nous aurions voulu faire l'extraction directement par l'huile, ce procédé étant assez satisfaisant au point de vue de la quantité extraite mais il faut employer 50 centimètres cubes d'huile d'olive par litre d'urine, quantité qu'on ne peut évidemment injecter à une seule souris. L'émulsion se produisant facilement entre l'huile et l'urine on ne pouvait pas non plus employer des quantités d'huile trop petites. Le schéma du procédé

que nous avons mis en œuvre est dû à Franck. Il nous a été aimablement communiqué par M^{lle} Wilm, interne des hôpitaux. Nous-même y avons apporté quelques modifications.

En voici l'exposé :

Les urines sont acidifiées à raison de 5 centimètres cubes d'acide chlorydrique pur par litre d'urine. L'extraction est faite en deux temps. Une première fois on ajoute à 800 cm. cubes d'urine 150 cm. cubes d'éther sulfurique. Le mélange introduit dans un flacon que l'on bouche est agité mécaniquement pendant 45 minutes. Puis le mélange est mis à reposer dans une ampoule à décanter. Au bout de 4 à 5 heures la séparation est effectuée. On recueille l'urine. L'éther qui surnageait est lavé deux fois à l'eau distillée et après séparation soigneuse est également recueilli.

On reprend l'urine à laquelle on ajoute 100 cm. cubes d'éther. L'agitation est pratiquée à nouveau pendant 30 minutes. Après séparation et lavage de l'éther comme au premier temps, les deux échantillons d'éther sont mélangés. Ils contiennent l'hormone extraite.

L'éther est alors distillé dans un ballon que l'on chauffe par immersion dans de l'eau à 90°, sans flamme, en raison des dangers d'explosion. L'éther est recueilli dans une fiole à distillation à l'extrémité du tube réfrigérant. A l'ajutage latéral de cette fiole est placée une extrémité d'un tube en caoutchouc dont l'autre extrémité conduit à l'extérieur (fenêtre) les vapeurs d'éther qui ne se condensent pas. Au bout de 10 à 20 minutes l'éther est évaporé. Le résidu est liquide, épais, de 1 à 3 centimètres cubes. On lui ajoute dans une capsule 3 centimètres cubes d'huile d'olive. On agite pour faire émulsion et l'on répète l'agitation de temps à autre. On laisse en contact 12 heures. Puis l'émulsion est introduite dans des tubes et la séparation de l'huile est effectuée par centrifugation. Les parties d'huile qui surnagent dans chaque tube sont aspirées avec une seringue ou une pipette et réunies dans un petit tube où l'on prélèvera les fractions à injecter.

Compte rendu et résultats. — Nos recherches ont porté sur 6 malades dont deux normalement réglées. Les quatre autres malades font l'objet des observations XI, XXII, XXIII, XXIV. Pour chaque malade les urines étaient recueillies pendant 48 heures consécutives. Sur le total on prélevait un litre, à partir duquel l'extrait était préparé comme il est indiqué ci-dessous.

Pendant 28 jours environ un extrait fut préparé tous les deux jours pour chaque malade. Chaque extrait était numéroté (de 1 à 81) et injecté en 4 fois à 12 heures d'intervalle à une souris castrée. Les souris étaient remarquées par coloration des pattes et injectées au plus tôt 7 jours au plus tard 15 jours après la castration. Chaque souris n'a été utilisée qu'une fois. Les frottis vaginaux ont été pratiqués pour chaque animal pendant une semaine matin et soir en commençant le lendemain du dernier jour des injections. Le prélèvement était effectué avec une petite spatule de 2 millimètres de large portée au rouge chaque fois et refroidie, la souris étant introduite et maintenue pendant ce temps dans un tube à essai de diamètre approprié.

Les sécrétions étalées sur une lame, après dessiccation de quelques minutes, étaient colorées avec la préparation dont la formule est ci-dessous puis recouverte d'une lamelle.

L'excès de colorant était éliminé par pression entre deux feuilles de buvard.

Formule du colorant (d'après Gayet modifiée) :

Thionine	0 gr.	25
Alcool absolu	5 cmc.	
Acide phénique neigeux	1 gr.	
Eau distillée	100 cmc.	

Les lames doivent être examinées immédiatement au microscope avec petit grossissement.

Nous avons résumé dans les tableaux suivants nos résultats pour chaque malade. En regard du numéro de chaque extrait nous avons précisé à partir des urines de quels jours il avait été

préparé et dans la troisième colonne par les signes —, + ou ++ nous avons indiqué le résultat négatif, positif ou fortement positif de la réaction d'Allen Doisy.

A — *Malades normalement réglées.*

1^o M^{lle} D..., 28 ans, nullipare. Tuberculose ulcéro caséuse du poumon droit. Traitée par un pneumothorax complet et partiellement efficace.

Toujours normalement réglée depuis l'âge de 13 ans.

Pendant les recherches la malade a été réglée du 29 octobre au 1^{er} novembre.

NUMÉRO DES EXTRAITS	URINES RECUEILLIES AUX DATES CI-DESSOUS	RÉSULTATS
4	20 et 21 octobre	+ +
10	22 et 23 —	+
16	24 et 25 —	+
22	26 et 27 —	+
28	28 et 29 —	+ +
34	30 et 31 —	+
40	1 ^{er} et 2 novembre	+
46	3 et 4 —	+
52	5 et 6 —	+ +
58	7 et 8 —	+ +
64	9 et 10 —	+
70	11 et 12 —	+
76	13 et 14 —	+
78	15 et 16 —	—
80	17 et 18 —	+

2^o M^{lle} H...., 21 ans, nullipare. Tuberculose fibreuse localisée aux sommets (sclérose discrète) forme très peu active.

Toujours normalement réglée depuis l'âge de 14 ans.

Pendant les recherches la malade a été réglée du 28 octobre au 2 novembre.

NUMÉRO DES EXTRAITS	URINES RECUEILLIES AUX DATES CI-DESSOUS	RÉSULTATS
5	20 et 21 octobre	+
11	22 et 23 —	+
17	24 et 25 —	+
23	26 et 27 —	+
29	28 et 29 —	+
35	30 et 31 —	+
41	1 ^{er} et 2 novembre	—
47	3 et 4 —	+
53	5 et 6 —	+
59	7 et 8 —	+
65	9 et 10 —	+
71	11 et 12 —	+ +
77	13 et 14 —	+
79	15 et 16 —	—
81	17 et 18 —	+

B — *Aménorrhéiques tuberculeuses.*

1^o Observation XXIII.

NOMÉRO DES EXTRAITS	URINES RECUEILLIES AUX DATES CI-DESSOUS	RÉSULTATS
1	19 et 20 octobre	+ +
6	21 et 22 —	+
12	23 et 24 —	+
18	25 et 26 —	—
24	27 et 28 —	+
30	29 et 30 —	+
36	31 et 1 ^{er} novembre	—
42	2 et 3 —	+ +
48	4 et 5 —	+
54	6 et 7 —	+
60	8 et 9 —	+
66	10 et 11 —	+
72	12 et 13 —	+

2^o Observation XXII.

NUMÉRO DES EXTRAITS	URINES RECUEILLIES AUX DATES CI-DESSOUS	RÉSULTATS
2	19 et 20 octobre	+ +
7	21 et 22 —	+
13	23 et 24 —	+
19	25 et 26 —	+
25	27 et 28 —	+
31	29 et 30 —	+
37	31 et 1 ^{er} novembre	—
43	2 et 3 —	+ +
49	4 et 5 —	—
55	6 et 7 —	+
61	8 et 9 —	+
67	10 et 11 —	+
73	12 et 13 —	+

3^o Observation XXIV.

NUMÉRO DES EXTRAITS	URINES RECUEILLIES AUX DATES CI-DESSOUS	RÉSULTATS
3	19 et 20 octobre	+ +
8	21 et 22 —	+
14	23 et 24 —	+
20	25 et 26 —	+ +
26	27 et 28 —	+ +
32	29 et 30 —	+ +
38	31 et 1 ^{er} novembre	+
44	2 et 3 —	+
50	4 et 5 —	+
56	6 et 7 —	+
62	8 et 9 —	+ +
68	10 et 11 —	+
74	12 et 13 —	+

4^e Observation XI.

NUMÉRO DES EXTRAITS	URINES RECUELLIES AUX DATES CI-DESSOUS	RÉSULTATS
9	21 et 22 octobre	+ +
15	23 et 24 —	+
21	25 et 26 —	+
27	27 et 28 —	—
33	29 et 30 —	+
39	31 et 1 ^{er} novembre	+
45	2 et 3 —	+
51	4 et 5 —	+
57	6 et 7 —	+
63	8 et 9 —	+
69	10 et 11 —	+
75	12 et 13 —	+

Discussion des résultats. — Comme on le voit dans les tableaux précédents, le pourcentage des réponses positives est aussi élevé pour les aménorrhéiques que pour les malades bien réglées. Il est à noter que nous avons considéré comme positifs tous les cas où nous observions :

Soit un cycle oestral complet,

Soit la succession de deux phases oestrales, dont l'une au moins comportait la présence de cellules kératinisées.

Par exemple :

- 1^o Proestrus puis metoestrus ;
- 2^o Proestrus avec cellules kératinisées puis dioestrus ;
- 3^o Dioestrus puis métoestrus ;
- 4^o Métoestrus puis dioestrus.

En effet on sait que toutes choses égales la durée de l'oestrus est proportionnelle à la quantité de folliculine agissante (Lipschütz). Et nous avons pensé que les éventualités signalées ci-dessus correspondent à des cas d'oestrus très brefs, qui par cela même ont échappé en tant que phase oestrale à notre observation. Nous avons éliminé par contre tous les cas où les cellules kératinisées n'apparaissent qu'isolément et bien entendu ceux où ces cellules étaient absentes. Le procédé d'extraction que nous avons utilisé ne retient qu'une faible partie de l'hormone et surtout l'excipient huileux a l'inconvénient de ne pas se résorber rapidement. C'est ainsi que plus de la moitié de nos animaux, 8 à 10 jours après la fin des injections présentaient encore des globules sous cutanés d'extrait huileux.

Ce fait d'ailleurs nous a obligé à n'utiliser chaque souris qu'une seule fois.

Nous avons cru pourtant pouvoir présenter nos résultats. Les causes d'erreur que nous avons signalé ne risquaient de n'augmenter que le pourcentage des réponses négatives. D'autre part nous nous sommes proposé seulement dans cette étude, de pratiquer une recherche qualitative de la folliculine. La constance

des réponses positives semble bien signifier que même chez les tuberculeuses en aménorrhée la folliculine continue à être éliminée par les urines. Un fait analogue avec élimination assez grande de la folliculine a été signalé par Siebke chez une aménorrhéique non tuberculeuse.

Nous croyons pouvoir en déduire qu'elle continue également à être élaborée par l'ovaire de ces malades.

§ 3. — Recherche de la folliculine

dans l'expectoration

Nous avons recueilli pendant plusieurs jours, l'expectoration d'une tuberculeuse enceinte de six mois, traitée par le pneumothorax partiellement efficace et la Crisalbine. L'expectoration de cette malade est bacillifère.

Le volume total de l'expectoration mesurait 250 cc.

Nous avons fait 4 extractions successives avec 150 cc., 100 cc. 80 cc., et 80 cc. d'éther par agitation de 30 minutes chaque fois.

Nous avons recueilli l'éther dont la séparation a demandé presque 24 heures après chaque agitation.

Cet éther a été évaporé comme pour les urines. Le résidu a été agité mécaniquement pendant une heure avec 4 cc. d'huile d'olive, puis séparé de cette huile par centrifugation.

L'huile a été injectée comme ci-dessus à une souris castrée. L'examen du frottis vaginal de cette souris, répété matin et soir pendant une semaine, n'a pas permis de déceler la moindre cellule kératinisée. L'épithélium vaginal est demeuré en phase de repos pendant toute cette période (dioestrus).

§ 4. — Influence de la folliculine sur la tuberculose expérimentale du cobaye

Nous avons tuberculisé expérimentalement, par injections intra-trachéales de 1/100^e de milligrammes de B. K. humains vingt cobayes femelles.

A dix de ces cobayes, nous avons injecté matin et soir pendant 10 jours, un cc. chaque fois de solution huileuse de folliculine. Cette solution était préparée de telle façon que un cc. contienne, 2 unités-rats de folliculine

La folliculine, avait été mise gracieusement à notre disposition par les Laboratoires Byla que nous tenons à remercier ici.

Dans chacune des séries, il mourut successivement 4 cobayes.

Cinq semaines après l'inoculation, nous avons sacrifié les cobayes restants, les résultats des autopsies, ne nous ont pas permis de conclure à une action spécifique de la folliculine sur l'organisme du cobaye tuberculeux.

CHAPITRE IV

ESSAI PHYSIO - PATHOGÉNIQUE

Comme semble le montrer notre étude clinique, l'aménorrhée des tuberculeuses pourrait être considérée comme un phénomène de défense : mais ainsi que nous l'avons vu également, cette réaction ne joue pas invariablement : certaines tuberculeuses ont des périodes menstruelles accompagnées de phénomènes d'aggravation sans que leur succède l'aménorrhée. Si l'aménorrhée est l'œuvre d'un mécanisme de protection, ce même mécanisme pourrait être utilement provoqué chez les malades auxquelles les règles sont néfastes.

Rappelons les différentes conceptions qui ont été publiées sur la pathogénie des troubles menstruels et de l'aménorrhée des tuberculeuses.

Ces hypothèses s'appuient les unes sur des arguments anatomiques, les autres sur des arguments physiologiques.

Anatomiquement, il est le plus souvent impossible d'expliquer les troubles menstruels ; cette constatation est presque commune à tous les auteurs, « le plus souvent, il n'y a pas de base anatomique expliquant les troubles de la sphère génitale. La vraie

cause est lointaine, elle est là où sont élaborées les toxines bacillaires » (34). Toutefois, M^{lle} de Jong a fait une étude histologique des ovaires de tuberculeuses et voici le résumé de ses conclusions : sur 20 cas étudiés, un seul présentait des lésions tuberculeuses de l'ovaire ; en général, la glande interstitielle est hypoplasique ; on ne trouve pas de corps jaune de menstruation ; la tuberculose semble agir sur les follicules en entravant leur développement. Signalons de suite que cette étude a été faite sur des ovaires de phtisiques mortes de leur maladie. Nous nous demandons si l'on peut expliquer par les modifications histologiques, minimes d'ailleurs, constatées par M^{lle} de Jong, les troubles fonctionnels tels que l'aménorrhée que nous avons observés dans certaines formes curables de tuberculose.

Landouzy, Siredey, Poncet, Leriche, ont insisté sur les lésions surtout scléreuses que présentent les ovaires des tuberculeuses. Il faut rapprocher de cette opinion les résultats expérimentaux des travaux de Granzow publiés à Berlin en 1930 (19). Cet auteur a tuberculisé une centaine de cobayes femelles par injection intracardiaque de culture de B. K. Il constate au niveau de l'ovaire l'absence habituelle de lésions caractéristiques. L'étude des coupes histologiques lui a montré la dégénérescence fréquente des follicules. D'autre part, il n'y avait pas de follicules en voie de maturation, ni corps jaune ; les vaisseaux et le tissu conjonctif étaient sclérosés. Il nous semble que cet aspect est à rapprocher de ce que présente l'ovaire scléro-kystique de la femme.

On peut, cependant, hésiter à rapprocher la pathogénie des troubles menstruels des tuberculeuses des constatations faites par Granzow : l'inoculation telle que l'a pratiquée cet auteur, est loin de réaliser, pensons-nous, même expérimentalement, les conditions de la tuberculose pulmonaire humaine. D'ailleurs, M. Cotte, qui a pratiqué des expériences analogues sur des rattes, signale que « elles n'ont présenté aucun trouble de leur cycle sexuel. A l'autopsie, il n'y avait au niveau de l'ovaire ni sclérose, ni dégénérescence scléro-kystique » (9).

L'anatomie donc, comme l'histologie, ne peuvent fournir des troubles menstruels une explication satisfaisante.

Physiologiquement, c'est surtout d'abord la menstruation exutoire que font intervenir certains auteurs. Caussimon n'écrit-il pas, en parlant d'elle : « A la fin de cette étude, nous aurons l'impression que ces vieilles et empiriques notions peuvent encore servir de cadre aux constatations scientifiques les plus récentes ». M^{lle} Pommier (31) explique les troubles menstruels par l'existence de toxines tuberculeuses dont l'action venant s'ajouter à celles des toxines du sang menstruel donnerait une congestion pulmonaire toxique. L'aménorrhée serait la manifestation la plus grave de cette toxicité sanguine.

Stannitch parle également de l'intoxication par aménorrhée. Rouffiat admet aussi l'intoxication menstruelle. M. Bezançon, à propos des troubles menstruels dit qu'ils pourraient être causés par la plus grande teneur du sang en iode et en arsenic, due elle-même à la synergie fonctionnelle du corps jaune et du corps thyroïde. Hollos met les troubles menstruels sur le compte de l'intoxication bacillaire.

Enfin, Caussimon, nous l'avons vu, qui fait une étude pathogénique, poussée des troubles menstruels et de l'aménorrhée ne repousse pas la menstruation exutoire, il insiste sur la toxicité des produits du corps jaune, et sur la bacillémie post menstruelle pour expliquer les ascensions thermiques menstruelles des tuberculeuses.

Beaucoup de ces auteurs admettent comme conséquence de la rétention des produits toxiques par aménorrhée, l'aggravation de la tuberculose. Toutefois, Caussimon signale qu'il peut y avoir « mort » ou « sommeil » de l'appareil génital et peut-être aussi action favorable.

A côté de ces hypothèses, Coulaud a suggéré le rôle que pouvait jouer l'allergie. Rappelant les travaux de MM. Nobécourt et Paraf sur la diminution de l'allergie, à la fin de la gestation, M. Coulaud a étudié la cuti-réaction avant et pendant les règles. Il aurait trouvé une diminution d'intensité de la cuti-réaction en rapport avec la menstruation. Ces résultats ont été contestés par M. Léon Bernard dans une communication et dans la thèse de Lévine.

En fait, les bases sur lesquelles reposent ces hypothèses sont actuellement très ébranlées.

L'existence de « ménotoxines » n'a jamais été établie. Les théories qui se rapportent au corps jaune placent la maturité de cet organe au début de l'écoulement cataménial. Or, c'est un fait capital sur lequel nous n'hésitons pas à revenir : la régression fonctionnelle de cet organe commence deux à trois jours avant le début de la menstruation.

Quant à la bacillémie post-menstruelle, si son existence a été souvent vérifiée par MM. Leuret et Caussimon, il est difficile, au moins cliniquement, d'admettre qu'elle explique tous les troubles génitaux de la tuberculeuse. Nous savons que les règles précèdent quelques fois de très près une pleurésie secondaire, une méningite. Mais, si la bacillémie post-menstruelle était fréquente, comment supposer que les localisations multiples de la tuberculose ne soient pas plus systématiquement observées chez nos malades. Nous savons bien, en effet, avec quelle brutalité réagit leur organisme aux réinoculations endogènes ou exogènes. Si la bacillémie post-menstruelle était aussi fréquente que les troubles menstruels eux-mêmes chez les tuberculeuses, pourquoi ne donnerait-elle pas lieu plus souvent à des incidents analogues au « phénomène de Koch » ?

Il en est de même de la théorie anaphylactique de la menstruation qui pourrait être invoquée pour expliquer les troubles menstruels. Mais, rien n'est moins prouvé que la susceptibilité anaphylactique des tuberculeux. MM. Léon Bernard, Porak et Paraf ont établi au cours de recherches sur les accidents sériques des tuberculeux, que ces accidents n'étaient intenses qu'autant qu'une sensibilisation antérieure avait été créée chez leurs malades, en particulier par la viande crue de cheval.

C'est ainsi que nous sommes amené à retenir finalement deux théories qui, en plusieurs points s'associent : la théorie vasomotrice et nerveuse de la menstruation, et la théorie endocrinienne, cette dernière enrichie de toutes les recherches récentes que nous avons résumées.

Caussimon a signalé l'hypervagotonie menstruelle chez les tuberculeuses. Or, Stolper, cité par Cotte, a établi il y a peu de temps que l'hypervagotonie menstruelle est constante, même en dehors de la tuberculose. En effet, la régression du corps jaune en serait la cause normale, le corps jaune étant frénateur du vague et excitateur du sympathique. L'hormone folliculaire aurait une action neuro végétative inverse. Il est possible que cette hypervagotonie, à elle seule, explique chez les tuberculeuses bon nombre de fièvres menstruelles par action sur le centre thermo régulateur, puisque nous savons que ce centre est si susceptible chez ces malades.

Par ailleurs, nous croyons qu'il y aura lieu de faire intervenir l'élimination de la folliculine par le poumon, si ce fait d'expérimentation est confirmé. En effet, au début de l'écoulement, l'action modératrice du corps jaune sur l'hypophyse ayant cessé, la sécrétion de folliculine s'intensifie. L'hormone, par son action sur l'utérus, sensibilisé par la lutéine, va provoquer la chute de la muqueuse et l'hémorragie. La folliculine, mise ainsi brusquement en circulation n'est-elle pas néfaste à l'évolution de la tuberculose pulmonaire, en raison de sa destruction dans le champ de l'hématose. Faut-il rappeler les rapports souvent fâcheux entre la tuberculose et la grossesse, au cours de laquelle la folliculine est élaborée en quantité considérable. Il y a là, croyons-nous, une voie ouverte à des recherches ultérieures sur le mécanisme intime des troubles menstruels chez les tuberculeuses.

Quant à l'aménorrhée, sur les faits établis dans notre chapitre expérimental, on peut affirmer qu'elle n'est pas due à une déchéance de l'ovaire. En effet, cette atteinte frapperait d'abord les éléments nobles de l'organe et la folliculine cesserait d'être sécrétée. Or, la présence de l'hormone est presque constante dans l'urine des aménorrhéiques. Et nous savons pourtant que le rein n'élimine qu'une faible quantité de l'hormone mise en circulation (Fee, Marrian, Parkes).

Peut-on en déduire qu'il y a ovulation ? Cela ne semble pas impossible à priori, puisque des cas de gestation ayant débuté au cours de l'aménorrhée chez la tuberculeuse ont été observés

(Cotte, M^{lle} Morin). Toutefois, il est difficile de l'admettre dans les cas d'aménorrhée silencieuse, qui sont les plus fréquents et que nous avons plus spécialement étudiés. En effet, il faudrait, dans les cas où ces aménorrhées sont heureuses, après les menstruations aggravantes, admettre, si l'ovulation persistait, que le seul écoulement menstruel était responsable des troubles ainsi supprimés. Ceci ne semble pas probable physiologiquement, étant donné la phase de moindre importance que représente la chute de la muqueuse dans le cycle menstruel. Nous reconnaissons cependant que cette hypothèse de l'ovulation sans écoulement cataménial ne peut être absolument repoussée.

Par contre, de nombreux gynécologues ont reconnu ces dernières années des cas d'aménorrhée avec un corps jaune persistant. « Il y a là un véritable blocage de l'ovaire par le corps jaune actif » (Cotte). La lutéine inhibant l'ovulation, la menstruation ne se produit qu'après ablation du kyste du corps jaune.

Les vétérinaires ont fait des constatations analogues chez les femelles des bovins. La folliculine peut continuer à être sécrétée par des follicules n'arrivant pas à maturité (Cotte). Nous pensons qu'un mécanisme analogue peut intervenir chez la tuberculeuse, dont l'ovaire serait ainsi bloqué, la nature créant un temps d'arrêt pour cette fonction dont les dangers chez ces malades sont parfois incontestables.

CHAPITRE V

ESSAI THÉRAPEUTIQUE

Il nous a paru que cette étude méritait un essai de conclusion thérapeutique. Tout d'abord, à l'égard de l'aménorrhée, il convient, pensons-nous, de s'abstenir d'action thérapeutique ayant en vue sa suppression.

Quant aux menstruations aggravantes, nous avons essayé de les traiter par des injections d'extrait du corps jaune. En effet, la lutéïne, hormone du corps jaune, aurait, comme nous l'avons vu, un effet modérateur sur l'ovulation et contrarierait physiologiquement l'action de la folliculine. Nous avons utilisé l'extrait de corps jaune Choay mis gracieusement à notre disposition par ces Etablissements que nous remercions ici de leur obligeance. Nous avons traité, par des injections intra musculaires, une fois par jour pendant les dix jours précédant la date habituelle des règles, trois malades qui présentaient des troubles menstruels nets ; en particulier, on trouvait chez elles une réaction thermique cataméniale et de la dyspnée à la même époque. On verra, en lisant les observations qui suivent, accompagnées des courbes thermiques, que ces incidents ont disparu avec le traitement. L'une des trois malades avait eu une hémoptysie menstruelle ; cette complication également ne s'est pas reproduite.

Mais ce ne sont là que trois premiers cas. Nous avons l'intention d'étendre cette tentative thérapeutique à d'autres malades. Si elle continue à se montrer favorable, il y aura lieu de préciser sa modalité d'action. En particulier, il importerait de connaître la teneur respective en lutéine et en folliculine de l'extrait que nous avons employé et peut-être aussi d'augmenter la dose injectée. Chaque ampoule correspond à 0 gr. 50 de corps jaune frais : c'est évidemment très peu.

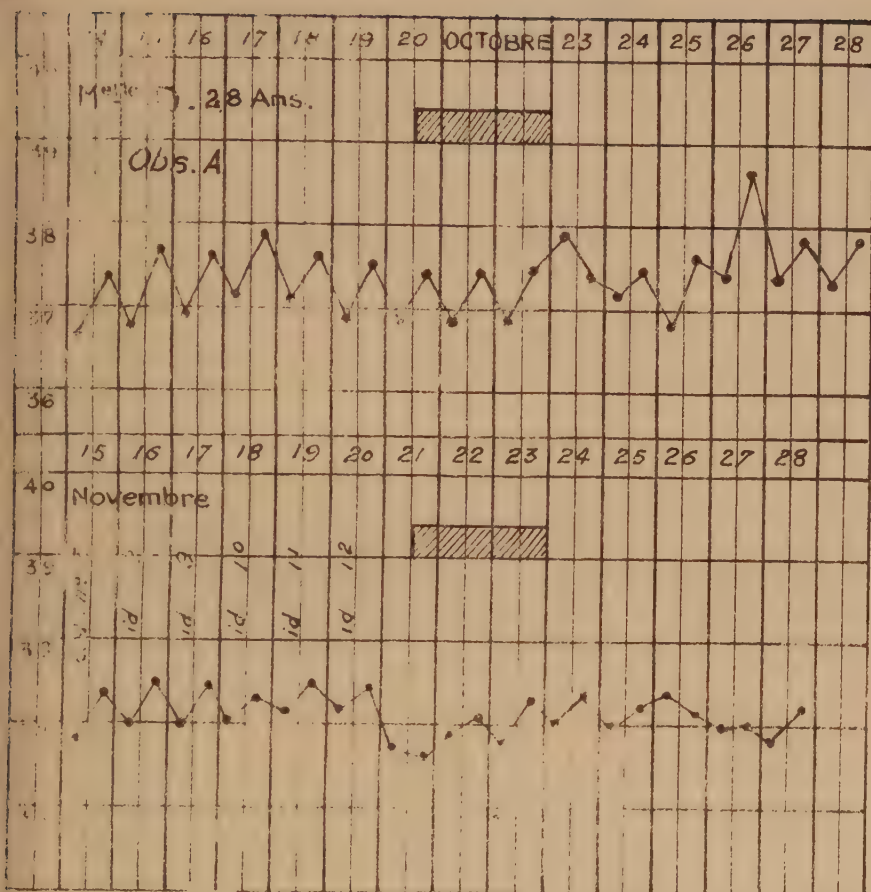
Observations :

A — M^{me} D.... 28 ans — entrée le 15/1/31.

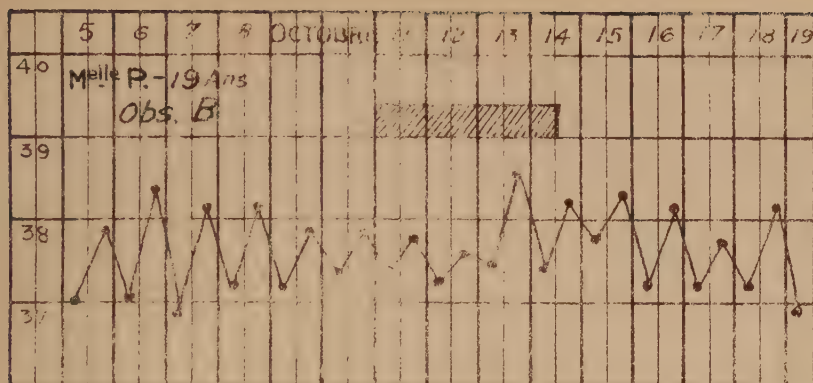
Tuberculose fibreuse sub-évolutive des régions intercléido-hilaire. Les règles d'octobre 1931 ont lieu du 20 au 22 ; elles sont suivies, comme l'indique la courbe ci-jointe d'une élévation de température qui s'étend sur la semaine consécutive. En même temps, la malade se plaint de dyspnée, sa toux et son expectoration augmentent légèrement. L'auscultation fait entendre des râles bulleux, habituellement inexistant, dans la fosse sus épinoïde droite et dans les régions sous claviculaires. Le mois suivant, la malade reçoit, en douze jours, douze injections d'extrait de corps jaune. Les règles surviennent le lendemain de la dernière injection, annoncées par une réaction thermique infime. Il y a chute thermique le premier jour de l'écoulement (type normal de Caussimon). La malade n'accuse aucun malaise pendant ses règles ; en particulier la dyspnée est nulle.

B — M^{lle} P..... Marcelle, 20 ans — entrée le 20/11/30.

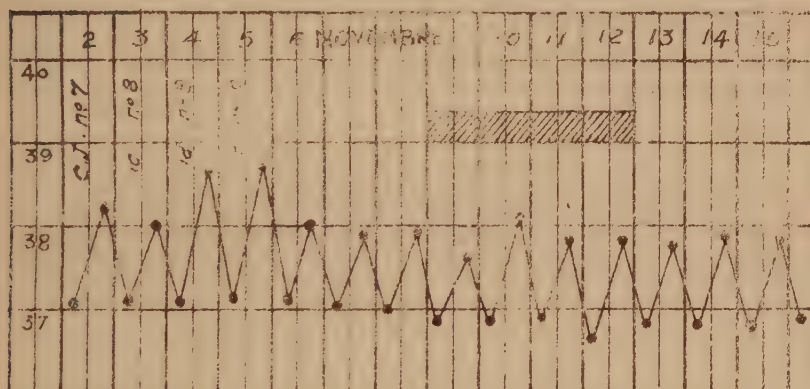
Tuberculose ulcéro caséuse extensive bilatérale traitée par la crisalbine, dont le début apparent remonte à six ans. La malade a toujours été normalement réglée. En octobre, ses règles sont accompagnées et suivies d'une poussée thermique à 38°. A partir de la veille de l'écoulement jusqu'à la fin de la semaine qui le suit, les crachats de la malade sont nettement hémoptoïques. La toux et la dyspnée sont très marquées pendant cette période. Le mois suivant, la malade est réglée trois jours après



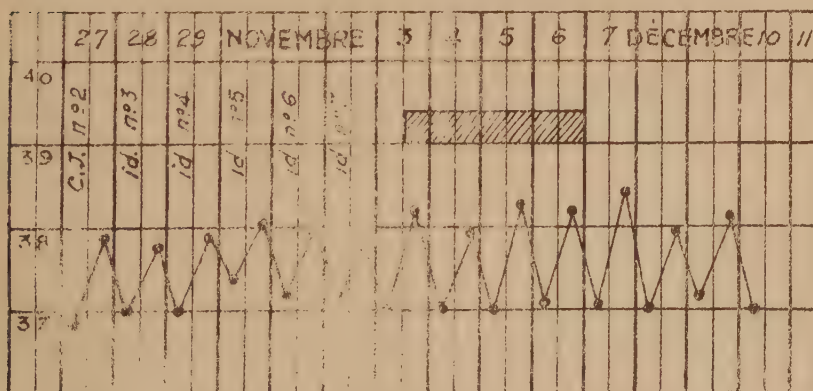
A



I



II



III

B

la fin d'une série de douze injections quotidiennes de corps jaune. Il se produit une légère chute thermique au moment de l'écoulement. La dyspnée est nulle ; il n'y a pas d'hémoptysie. Le même traitement est repris avant les règles de décembre, mais la malade est réglée le lendemain de la 7^e injection.

Toutefois, la courbe thermique est encore le type presque normal : ni hémoptysie, ni dyspnée.

C — M^{me} T.... Raymonde, 20 ans 1/2 — entrée le

Tuberculose ulcéro caséeuse au réveil de laquelle on a assisté du 2^e au 4^e mois d'une gestation. Un pneumothorax institué immédiatement pour une lésion intercléïdo-hilaire gauche extensive a permis une gestation et un accouchement non compliqués. Le retour de couches s'est effectué six semaines après l'accouchement sans élévation thermique. Par contre, les règles suivantes sont accompagnées et suivies d'une élévation de la température à 38° chez cette malade habituellement apyrétique. On institue le mois suivant une série d'injections de corps jaune ; les règles sont retardées d'une semaine et ont lieu sans incident.

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS

Ces observations ont été recueillies dans le service de notre Maître, le Docteur Jean Paraf, à l'hôpital Cochin, et au Sanatorium « Les Roses » à Chevilly, où nous avons rempli les fonctions d'interne pendant trois ans. Les malades dont elles font l'objet ont été pour la plupart directement observées. Un certain nombre d'observations, toutefois, sont tirées des archives du service Docteur Paraf. Le temps de séjour moyen de nos malades à l'hôpital Cochin est de deux mois. Celui des malades du Sanatorium, de huit mois. On ne s'étonnera donc pas que les cas d'aménorrhée concernent plus souvent des malades du Sanatorium que des malades d'hôpital. Le pourcentage des formes curables dans les deux catégories est sensiblement équivalent. Seule la durée du temps d'observation est intervenue pour nous faire noter des cas plus nombreux d'aménorrhée en sanatorium que dans le service du Dr Paraf. Ce même facteur a fait que nos observations de Chevilly sont plus significatives quant à la valeur clinique de l'aménorrhée que celles du service hospitalier où les malades, une fois la décision thérapeutique intervenue, partent sans qu'il nous ait été possible de les suivre plus de deux à trois mois.

Au début de chaque observation, nous indiquerons d'où elle émane. Il nous a semblé utile de reproduire quelques courbes thermiques et pondérales dont le caractère schématique ne manquera pas d'éclairer le texte de l'observation.

OBSERVATION I (Sanatorium)

M^{lle} Hélène C., 17 ans, 12/11/30, 4/6/30.

La maladie actuelle semble avoir débuté il y a trois ans par une hémoptysie précédée de signes fonctionnels et généraux caractéristiques. Contagion familiale certaine et intense : le père et sept frères sont décédés de tuberculose pulmonaire, la mère est tuberculeuse. La malade est successivement soignée à l'hôpital Saint-Antoine, dans les sanatoria de Pau et de la Tuyolle. Ces deux derniers séjours ont été séparés par un retour chez elle à l'occasion duquel elle a fait une poussée évolutive. Elle présente à l'entrée un foyer discret intercœlo hilare à droite qui paraît peu évolutif. Il existe quelques ombres nodulaires disséminées dans le champ pulmonaire droit et des tractus intercœlo hilaires peu marqués à gauche. La malade a toujours été normalement réglée depuis l'âge de douze ans.

Au début de décembre, on assiste à une poussée extensive des lésions droites coïncidant avec les règles. Une radiographie est pratiquée et on décide l'institution d'un pneumothorax droit avec en outre un traitement par la Crisalbine en raison du potentiel évolutif des lésions. Des motifs extramédicaux font que la première insufflation n'est pas encore faite quand surviennent les règles de janvier. Celles-ci sont suivies d'une nouvelle poussée évolutive presque aussi intense que la précédente. (Tableau I). Le pneumothorax est institué le 23 janvier. En février, l'écoulement menstruel ne dure qu'une journée. Il ne s'accompagne pas de réactions thermiques notables. Les règles de mars sont absentes. Le pneumothorax est complet et assez efficace. A gauche apparaissent quelques signes d'activité au niveau d'un petit foyer para hilare de bilatéralisation. Puis, ces signes disparaissent. Le traitement par la Crisalbine est continué. La courbe ther-

mique devient plus régulière. Le poids, qui s'était abaissé de sept kilogrammes, tend à remonter légèrement. L'état général s'améliore (tableaux II et III).

L'écoulement menstruel a lieu du 18 au 20 avril. Il ne s'accompagne pas d'élévation de température. Les règles suivantes sont suivies d'une poussée évolutive du moignon collabé, dont l'aboutissant est une perforation de ce moignon (tableau III). La malade est évacuée à l'hôpital Saint-Antoine. Nous avons appris qu'elle y était décédée le 10 juillet 1931.

Conclusion : L'aménorrhée a amené la disparition des épisodes évolutifs menstruels. La perforation mortelle semble être consécutive à une poussée évolutive menstruelle un mois après le retour des règles.

OBSERVATION II (Sanatorium)

M^{lle} B.... Marcelle, 13 ans, 25/8/29.

Tuberculose pulmonaire bilatérale ulcéro caséreuse évolutive, à tendance fibreuse.

La marche de la maladie est nettement influencée par la fonction génitale. Cette fillette, dont l'état général pendant une période de 15 mois s'améliorait notablement, les lésions paraissant peu actives à cette période, commence à s'aggraver à l'apparition des premières règles. Les lésions, à partir de deux foyers para-hilaires envahissent les deux poumons presque complètement en dépit de la médication aurique mise en œuvre. Une aménorrhée s'établit, qui semble entraîner une stabilisation lésionelle et de l'état général. Nous ne pouvons mieux résumer cette observation qu'en produisant la courbe pondérale de la malade (tableau IV, p. 67).

OBSERVATION III (Hôpital Cochin)

M^{lle} K.... Jeanne, 26 ans, 15/1/31, 9/7/31.

Tuberculose ulcéro-caséreuse du poumon gauche localisée au sommet avec quelques nodules disséminés dans le reste du

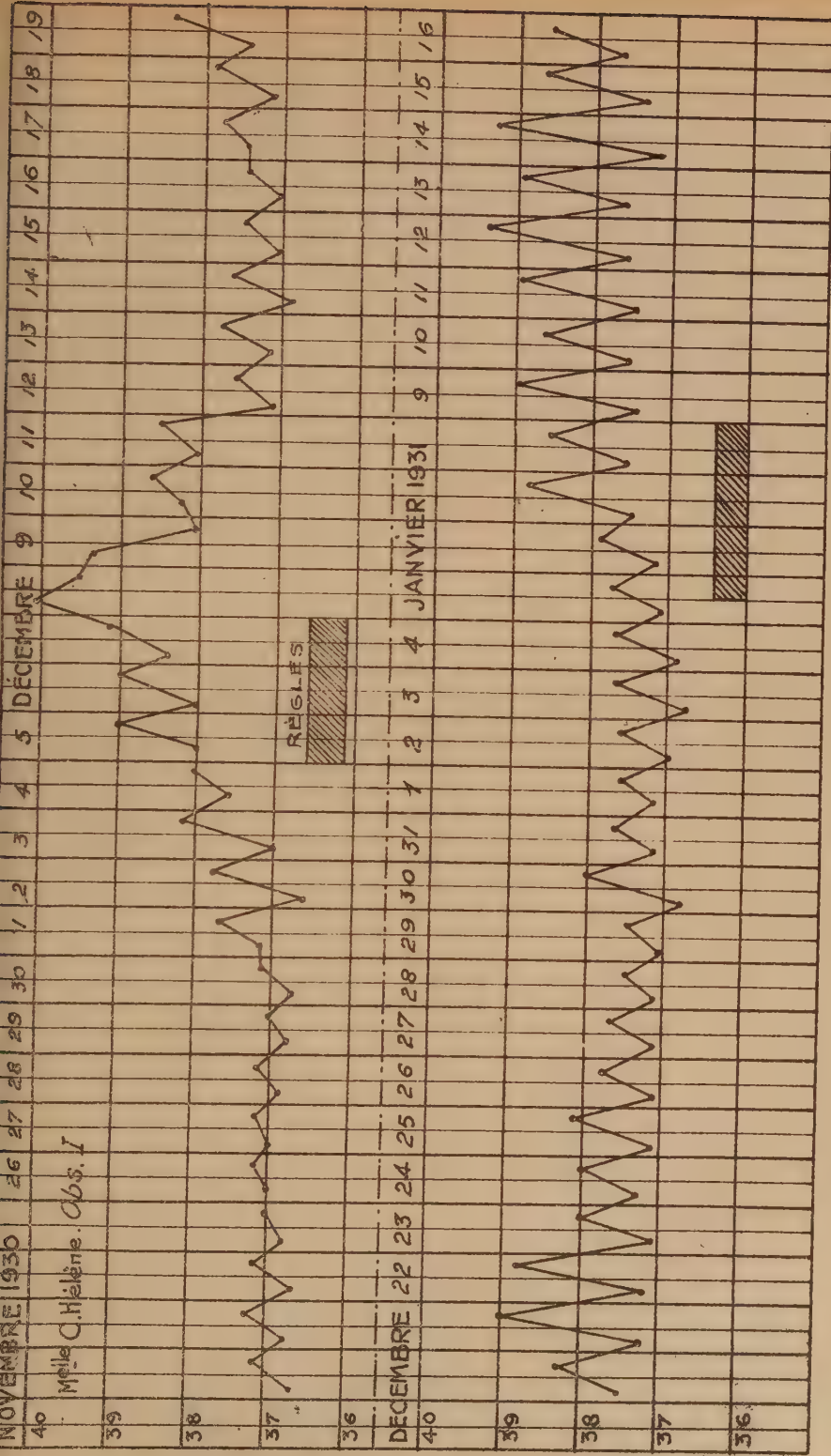


TABLEAU I.

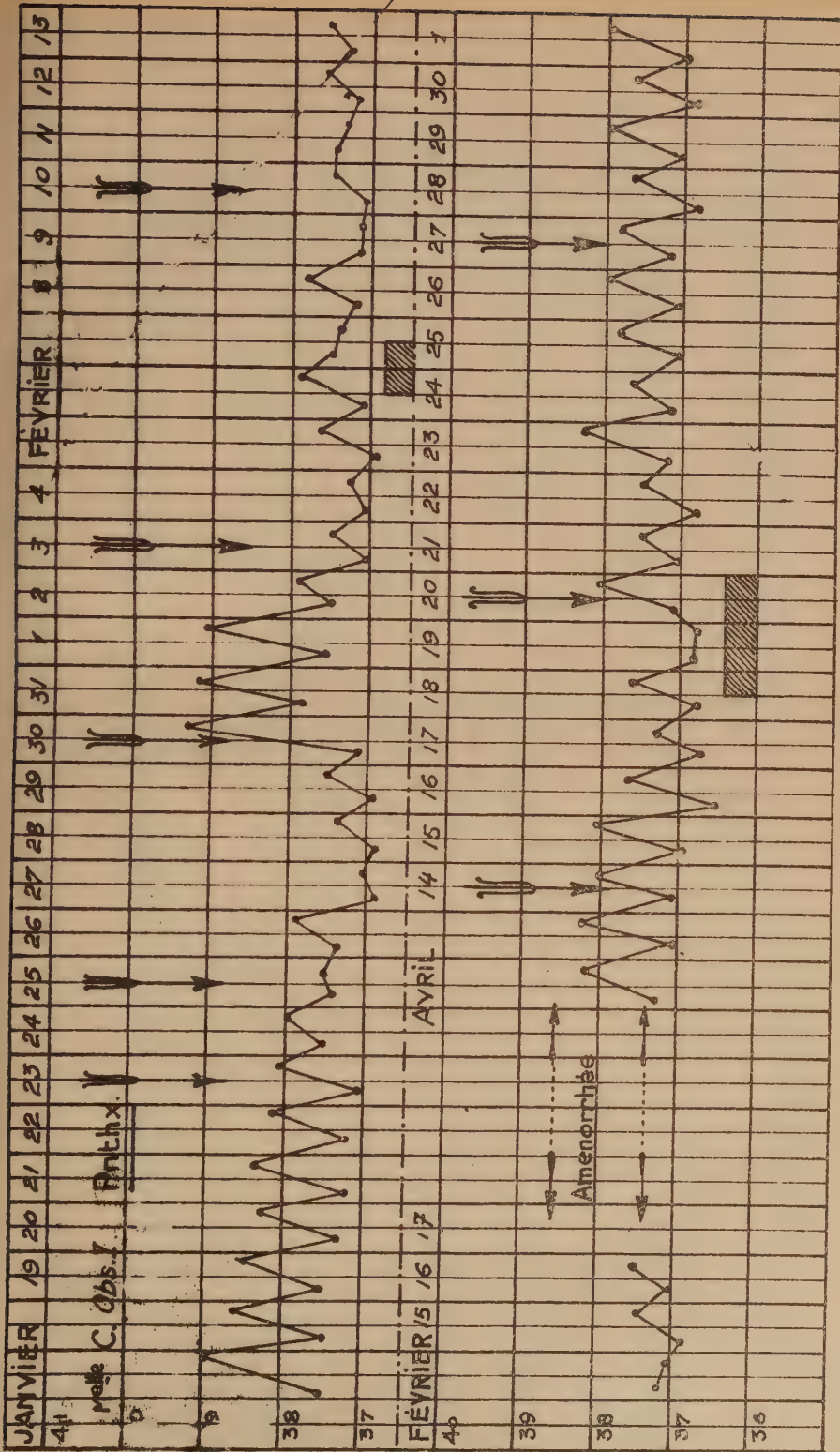


TABLEAU II

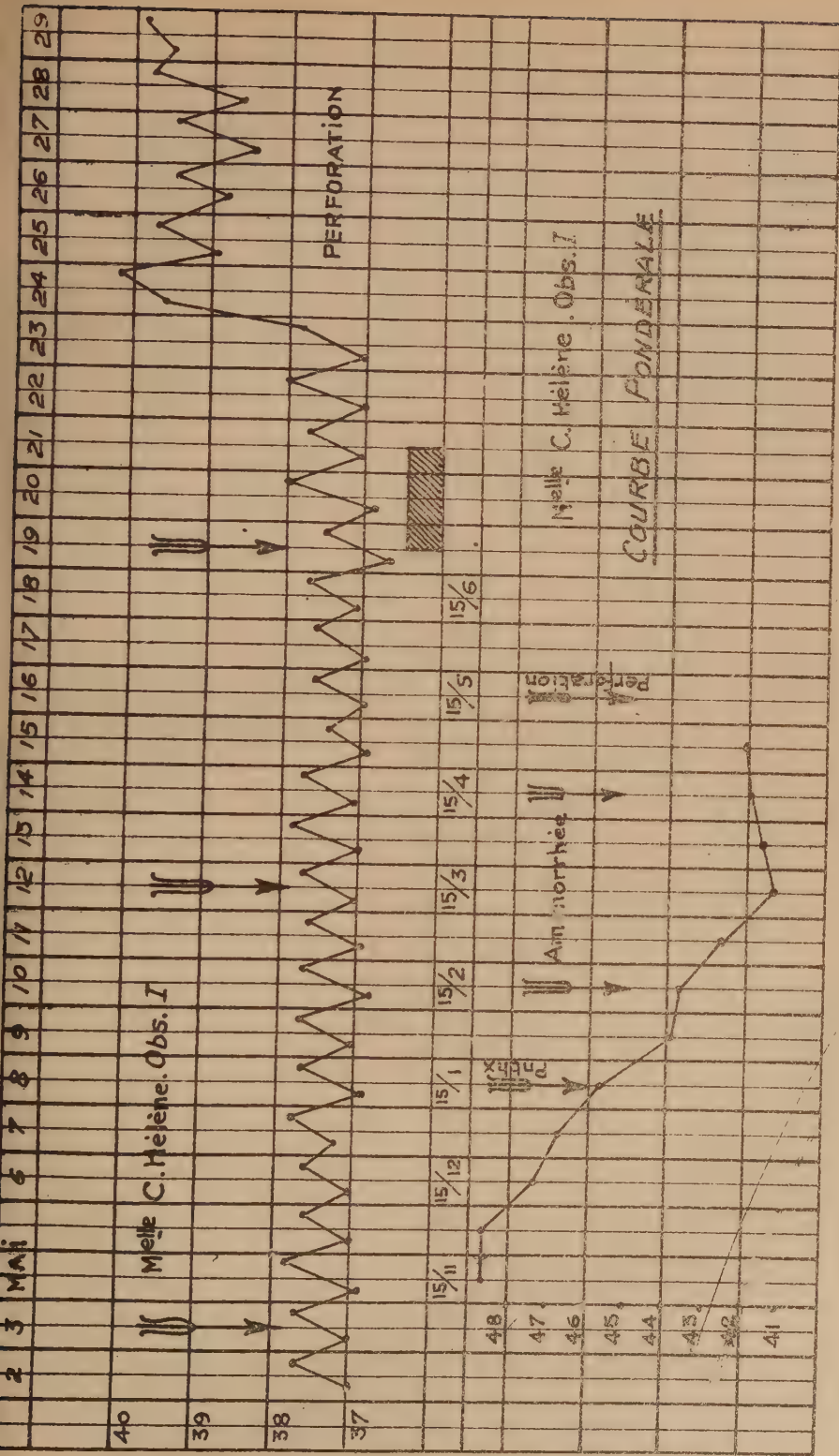


TABLEAU III

Mlle B. Maréchal. Obs. III

COURBE PONDERALE

Premières Règles

Amenorrhée

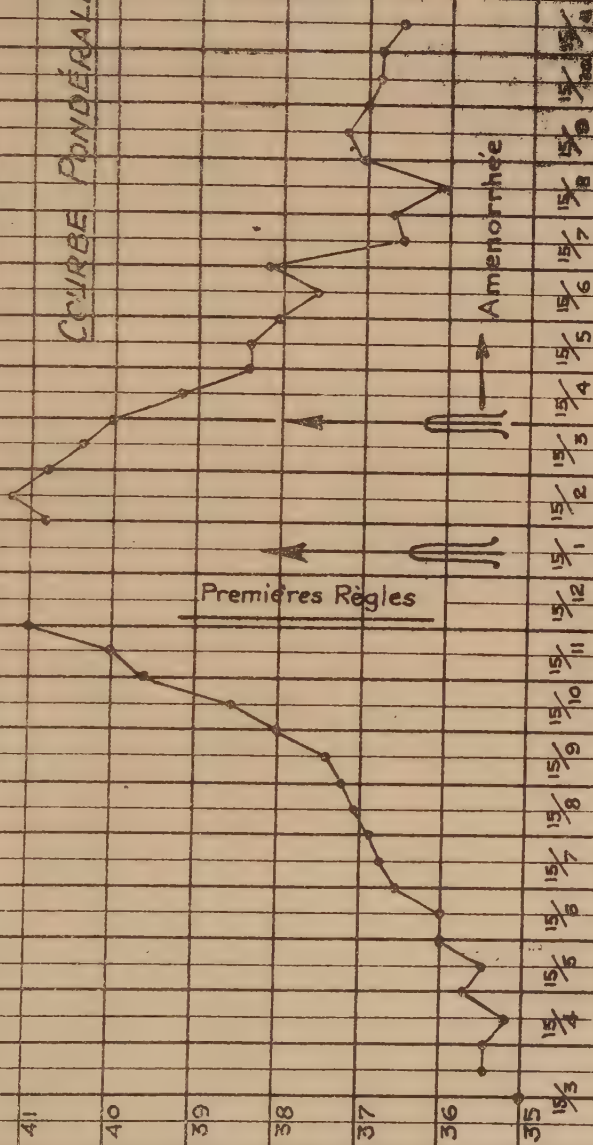


TABLEAU IV

champ pulmonaire. Forme active et évolutive de réveil relativement récent, traitée avec succès par le pneumothorax.

Depuis le début de la maladie, les règles sont diminuées. La malade est réglée du 29 janvier au 3 février. La semaine qui précède cette période, la température vespérale atteint 38° au lieu de 37° 4 habituellement. Les règles suivantes sont absentes. Au début d'avril, les règles n'ont pas lieu, mais cependant pendant la période qui leur correspond se produit une légère réaction thermique. Les règles réapparaissent le 29 juin, précédées d'une légère élévation de la température.

En résumé : aménorrhée transitoire chez une malade améliorée par le pneumothorax, dont une période menstruelle avait été accidentellement fébrile. Succession chez une même malade d'aménorrhée dite « silencieuse » et d'aménorrhée dite « active ».

OBSERVATION IV (Hôpital Cochin)

M^{lle} Cr.... Simonne, 16 ans 1/2, 10/4/31, 16/6/31.

Tuberculose ulcéro-caséuse prédominant au niveau de la région intercleïdo-hilaire du poumon gauche. Forme active et évolutive dont le réveil remonte à trois mois. Un pneumothorax est institué auquel on adjoint un traitement par la Crisalbine. Bon résultat.

Les règles ont disparu depuis le début de la maladie. Pendant son séjour dans le service, la malade n'est pas réglée. Pendant cette période, aucune réaction thermique n'est observée qui puisse sembler marquer une période menstruelle.

OBSERVATION V (Sanatorium)

M^{lle} C...., 23 ans /11/2/31.

Il s'agit d'une tuberculose ulcéro-caséuse étendue aux deux tiers supérieurs du poumon gauche, dont le réveil semble remonter à un an. Les deux premiers mois de son séjour, la malade présente à la suite de chaque menstruation une poussée évolutive de ses lésions pulmonaires (tableau V). Il s'établit une période

d'aménorrhée de huit mois. L'amélioration n'est pas immédiate. Elle s'affirme cependant. Le retour des règles survient sans réaction thermique (tableau VI).

En résumé, nous notons encore dans cette observation la disparition de règles dont la répercussion pulmonaire était néfaste. (Tableau VI). L'apyrexie de la période menstruelle de retour est à rapprocher de l'amélioration consécutive au traitement par le pneumothorax.

OBSERVATION VI (Sanatorium)

M^{lle} F.... Pauline, 20 ans, 3 /6 /30.

Tuberculose pulmonaire unilatérale gauche intéressant la région para-hilaire. Forme fibreuse inévolutive. Les lésions sont cependant assez actives pendant les premiers mois du séjour. A cette époque, la malade est normalement réglée. La température est légèrement élevée et l'état général décline. Une aménorrhée de trois mois s'établit. Dès cette époque, sans autre traitement que la cure hygiéno-diététique, l'amélioration est manifeste. Le retour des règles se fait sans réaction thermique (tableaux VII et VIII).

OBSERVATION VII (Hôpital Cochin)

M^{lle} F.... (Suzanne), 17 ans, 27 /5 /31, 25 /7 /31.

Tuberculose ulcéro-caséuse du lobe supérieur droit. Forme évolutive traitée avec succès par le pneumothorax artificiel. Cette malade dit être régulièrement réglée. Elle présente un mois d'aménorrhée au début du séjour.

OBSERVATION VIII (Hôpital Cochin)

M^{me} P...., 38 ans, 16 /3 /31, 27 /5 /31.

Tuberculose ulcéro-caséuse du poumon droit. Réveil récent des lésions qui ont un caractère nettement évolutif. Traitement par le pneumothorax et la Crisalbine. Bon résultat. Cette malade n'a pas été réglée pendant son séjour dans le service.

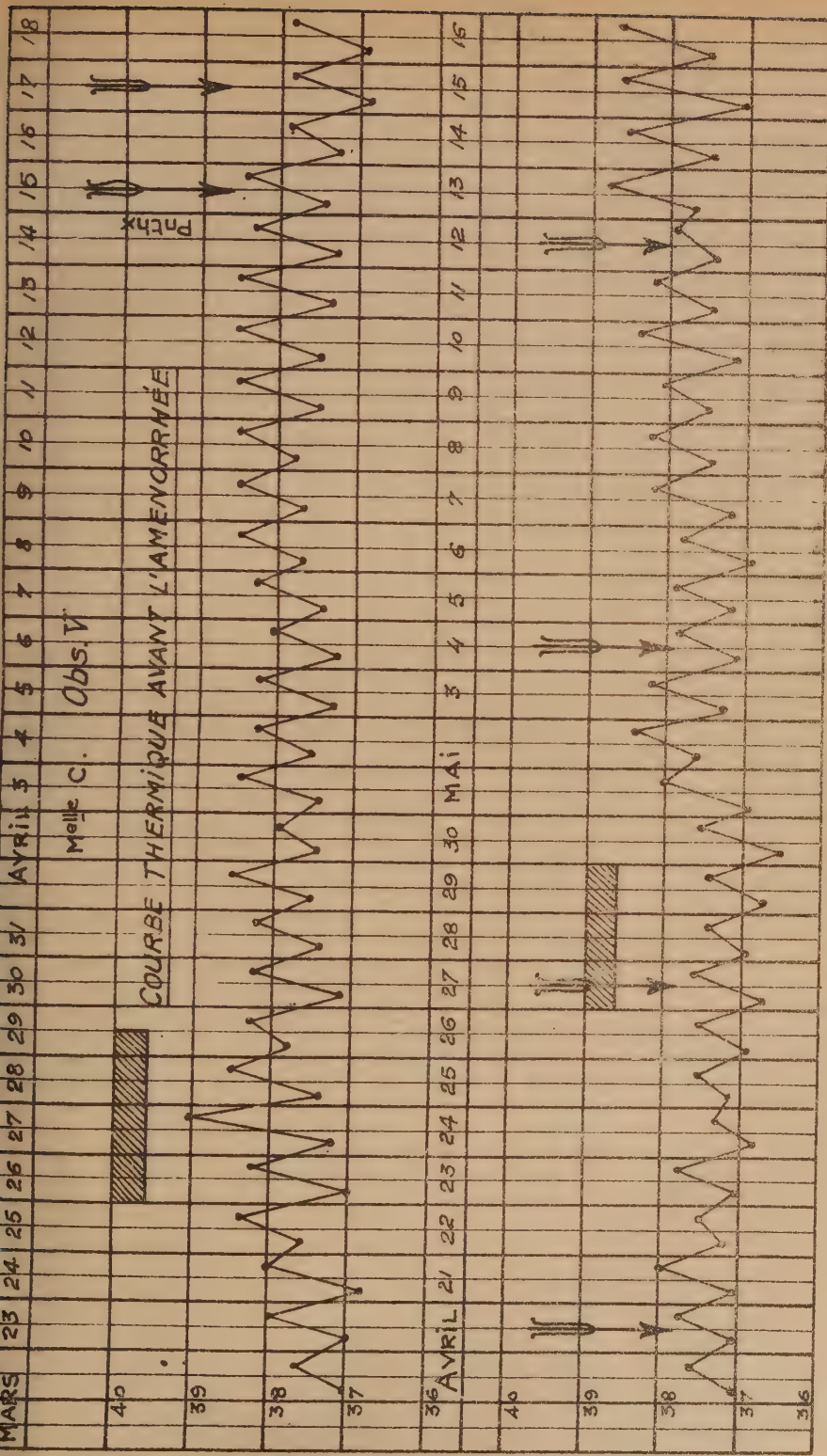


TABLEAU V.

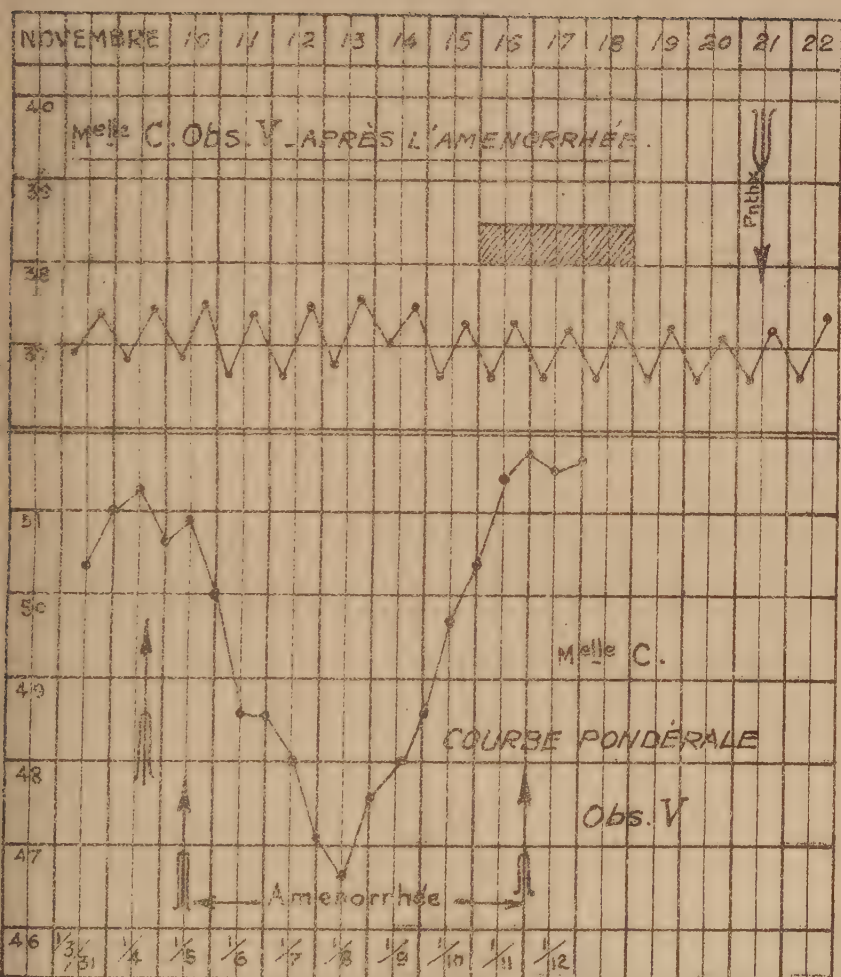


TABLEAU VI.

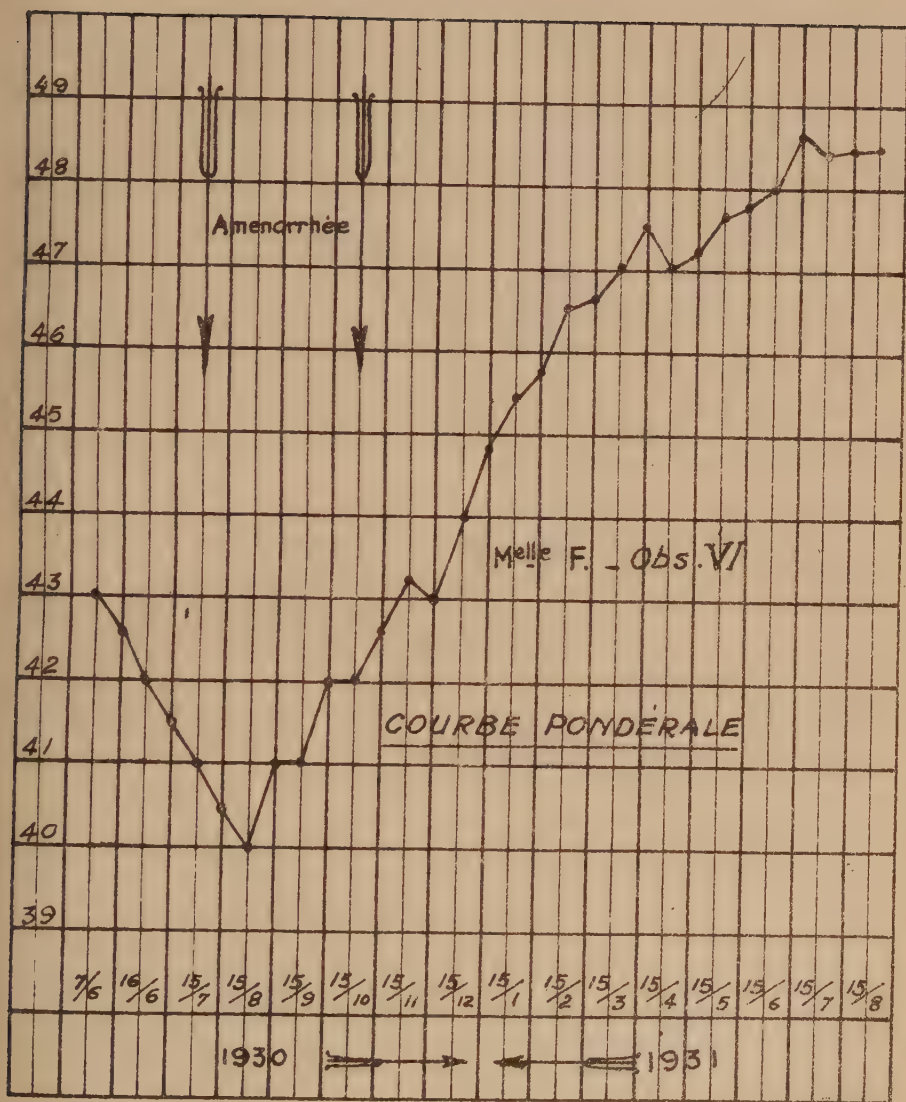


TABLEAU VII

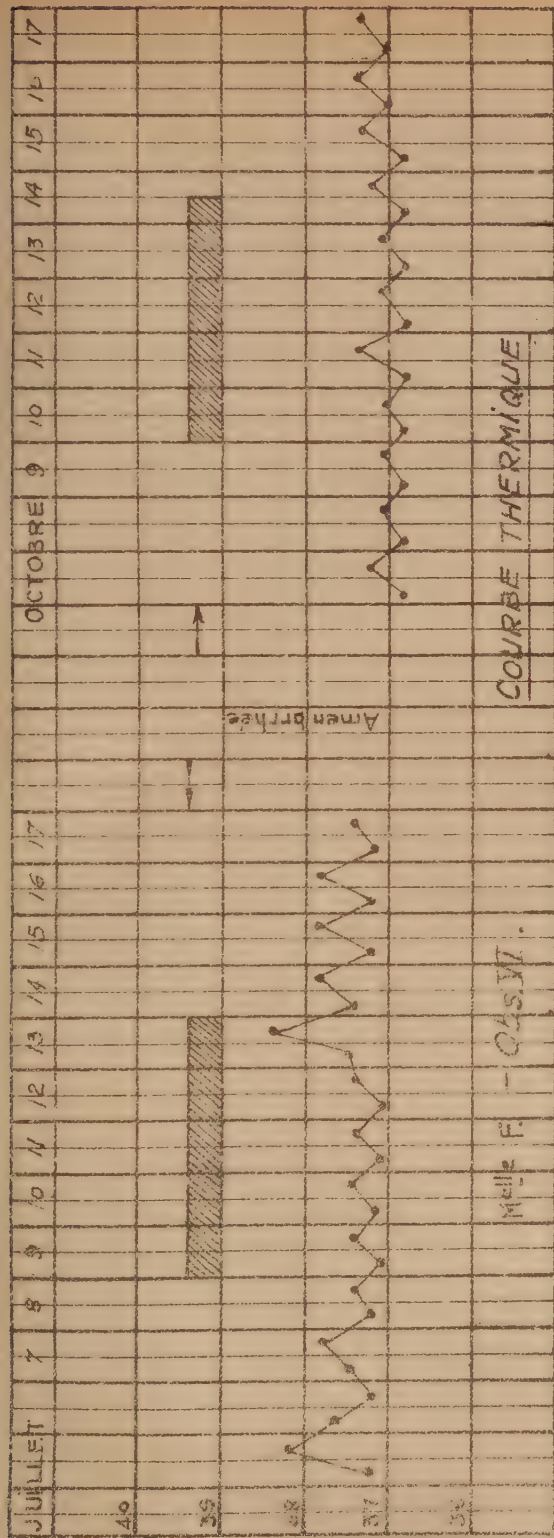


TABLEAU VIII

OBSERVATION IX (Hôpital Cochin)

M^{lle} C.... (Suzanne), 25 ans, 23 /2 /31, 10 /6 /31.

Tuberculose du lobe moyen du poumon droit dont le réveil remonte à un an et semble avoir été déterminé par une grossesse. Forme ulcéro-caséreuse évolutive pour laquelle sont institués un pneumothorax et un traitement aurique.

Il existe chez cette malade une période d'aménorrhée de deux mois, dans laquelle trouvent place des incidents évolutifs : à l'entrée, quinze jours après l'institution du pneumothorax, et une réaction liquidienne fébrile après la 7^e insufflation. Puis une stabilisation survient et les règles sont rétablies sans réaction thermique.

Il est à noter dans cette observation que le début de la stabilisation a coïncidé avec la période d'aménorrhée.

OBSERVATION X (Sanatorium)

M^{me} H.... (Jeanne), 22 ans, 25 /8 /30, 12 /2 /31.

Tuberculose ulcéro fibreuse du poumon gauche peu évolutive, mais assez active, traitée par la phrénicectomie. A la suite de ce traitement une amélioration se dessine. Puis on assiste à l'évolution d'une méningite tuberculeuse en deux phases séparées par une rémission complète de quinze jours. Décès à l'hôpital Cochin.

Cette malade n'a pas été réglée pendant son séjour.

OBSERVATION XI (Sanatorium)

M^{lle} P...., 17 ans, 25 /9 /31.

Tuberculose pulmonaire fibreuse. Forme nodulaire banale paraissant évolutive. Cette malade présente une aménorrhée qui a débuté quatre mois avant l'entrée. Un traitement par la Crisalbine a été commencé chez elle. Déjà une amélioration nette de l'état local et de l'état général est notable « malgré l'aménorrhée ».

OBSERVATION XII (Sanatorium)

M^{lle} L.... (Agnès), 16 ans, 1/10/31.

Tuberculose pulmonaire prédominant à droite et traitée de ce côté dès avant l'entrée par le pneumothorax. A son entrée, la malade n'était pas réglée depuis six mois. Les règles réapparaissent sans réaction thermique.

OBSERVATION XIII (Hôpital Cochin)

M^{me} B.... (Marie), 33 ans, 2/11/31.

Tuberculose ulcéro-fibreuse bilatérale peu évolutive mais active traitée par la Crisalbine.

A l'entrée, la malade déclare n'être pas réglée depuis deux mois.

OBSERVATION XIV (Sanatorium)

M^{lle} G.... (Odette), 21 ans, 12/7/30, 29/8/31.

Tuberculose ulcéro-caséuse du poumon droit compliquée d'entérite tuberculeuse. Forme très évolutive. Une bilatéralisation s'organise rapidement, empêchant toute tentative de collapsothérapie. La malade est traitée sans succès par la Crisalbine. Décès le 11/9/31 à l'hôpital de Saint-Denis.

Cette malade a présenté une aménorrhée « définitive » dès son entrée au Sanatorium.

OBSERVATION XV (Sanatorium)

M^{lle} S.... (Françoise), 15 ans, 16/12/30.

A l'entrée, la malade présente des lésions bilatérales à topographie intercleido biliaire. Il s'agit d'une forme active à tendance fibreuse dont le caractère évolutif n'est pas évident. On continue un traitement par la Crisalbine qui avait été conseillé dans le service du Professeur Léon Bernard. La malade est réglée une fois à l'entrée. Puis, s'installe une aménorrhée de six mois, au

cours de laquelle l'état général se maintient excellent malgré l'extension des lésions. En effet, la comparaison de deux radiographies permet, en juin 1931, d'affirmer la nature évolutive des lésions qui occupent les deux tiers supérieurs du poumon gauche. Il s'agit surtout d'aspects nodulaires. Il existe, en outre, une spéléonque sous claviculaire. L'auscultation fait entendre des râles bulleux moyens et gros dans la moitié supérieure du poumon gauche. A droite, les lésions n'ont subi aucun accroissement.

Un pneumothorax gauche est institué.

Les règles sont apparues à nouveau quinze jours avant la première insufflation. Leur retour s'est fait sans réaction thermique.

Nous signalons, dans cette observation, le maintien de l'état général malgré l'extension importante des lésions, pendant une période d'aménorrhée.

OBSERVATION XVI (Hôpital Cochin)

M^{lle} C.... (Marie), 40 ans, 12/6/31, 16/9/31.

Tuberculose lobaire supérieure droite. Forme ulcéro fibreuse. La symphyse totale de la plèvre faisant obstacle au pneumothorax, une phrenicectomie est pratiquée. La malade garde cependant des signes d'activité.

Un mois avant l'entrée dans le service, la malade a présenté quatre mois d'aménorrhée.

OBSERVATION XVII (Sanatorium)

M^{lle} W.... (Marie), 18 ans, 29/4/31.

Tuberculose ulcéro-caséuse bilatérale intéressant les régions para-hilaire gauche et intercleïdo-hilaire droite. Forme nettement active mais assez peu évolutive traitée avec succès par la Crisalbine.

Deux fois successivement, dès l'entrée, la malade est réglée avec poussée évolutive accompagnant et suivant chaque fois la période menstruelle (tableau IX). Une aménorrhée s'établit

après ces épisodes fébriles. Elle dure quatre mois et à sa faveur, comme à celle de la médication aurique, l'état général s'améliore considérablement (reprise de poids : 10 kilogs) (tableau X, p. 73).

Le retour de la menstruation s'effectue sur un mode apyretique.

OBSERVATION XVIII (Sanatorium)

M^{lle} P.... (Denise), 19 ans, 28/10/31.

Tuberculose fibreuse bilatérale, intercleïdo-hilaire droite et para-hilaire gauche. Forme involutive. Légère activité récente.

La malade a présenté trois mois d'aménorrhée, coïncidant avec le début apparent de la maladie six mois avant l'entrée au Sanatorium.

OBSERVATION XIX (Sanatorium)

M^{lle} L.... (Sidonie), 18 ans, 5/3/10, 17/1/31.

Tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse bilatérale prédominant dans les régions para-hilaires. Forme évolutive. La malade a été traitée sans succès par la Crisalbine.

Cette malade a présenté une aménorrhée de trois mois peu après son entrée. Habituellement, elle présentait une réaction thermique assez régulièrement le troisième jour après la fin des règles. Le troisième mois de l'aménorrhée cette réaction a lieu malgré l'absence des règles.

L'aménorrhée dans ce cas se rapproche donc des aménorrhées « actives » décrites par les auteurs. Son effet sur l'évolution a été indifférent.

OBSERVATION XX (Sanatorium)

(Déjà publiée dans la thèse de Vaudour)

M^{lle} B...., 21 ans, 4/2/30.

Tuberculose ulcéro caséuse bilatérale prédominant à gauche sans permettre toutefois le pneumothorax. On assiste après un

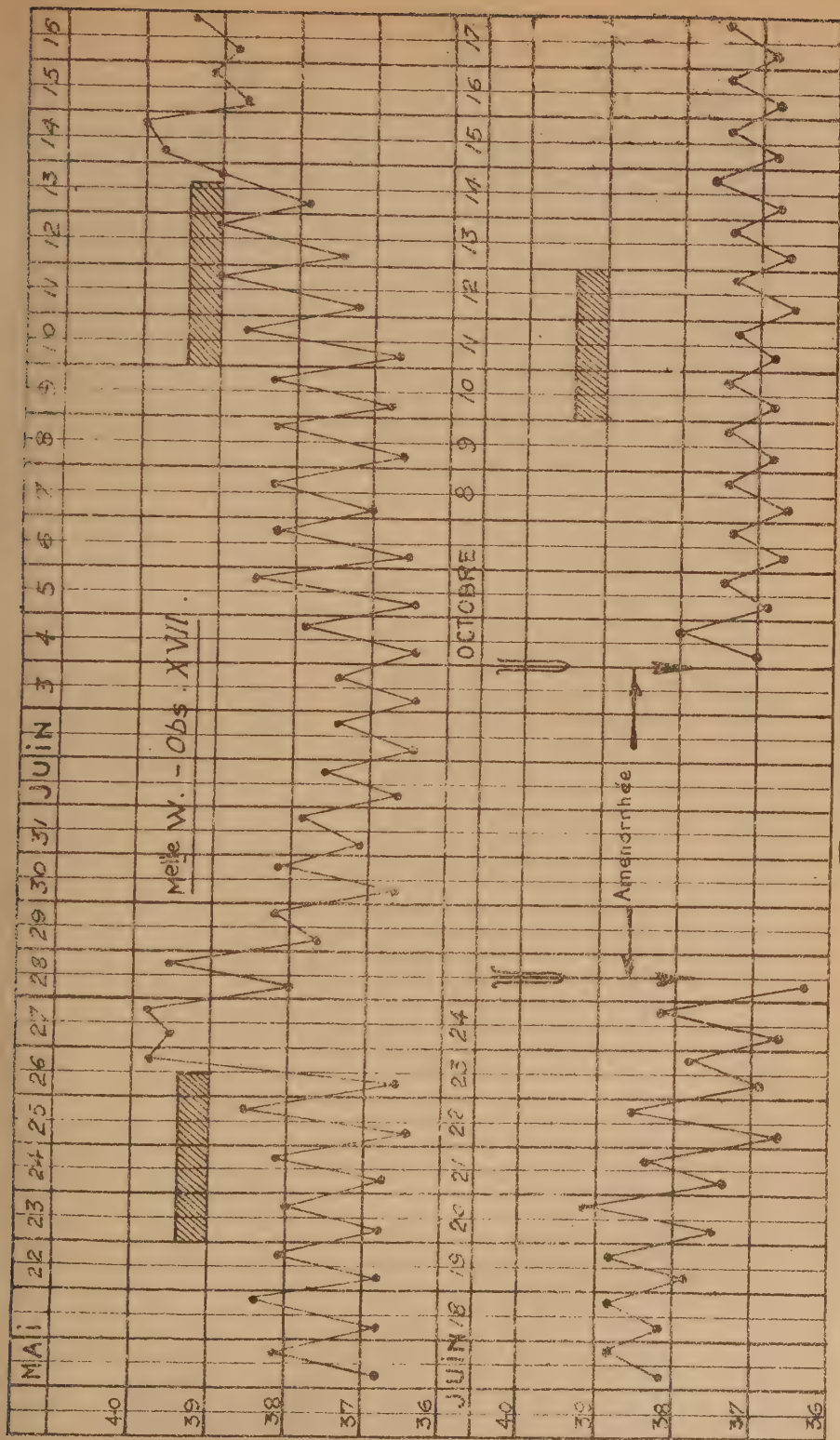


TABLEAU X

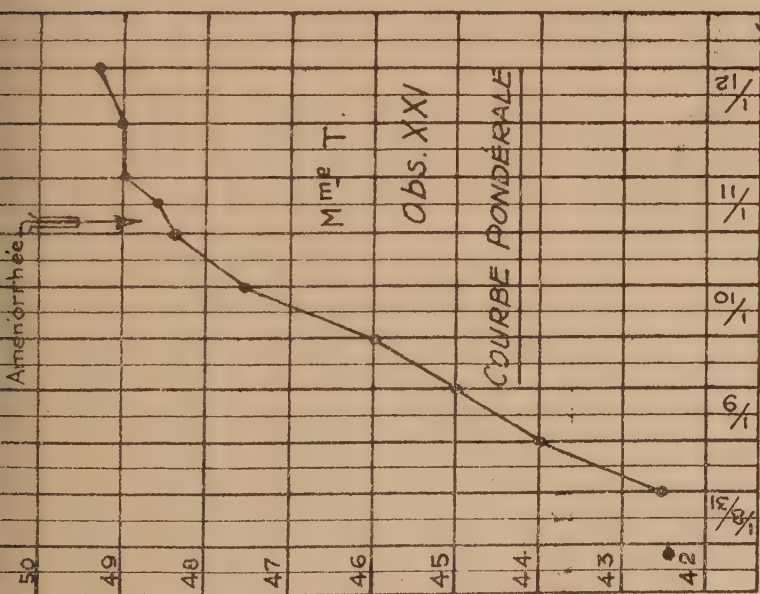
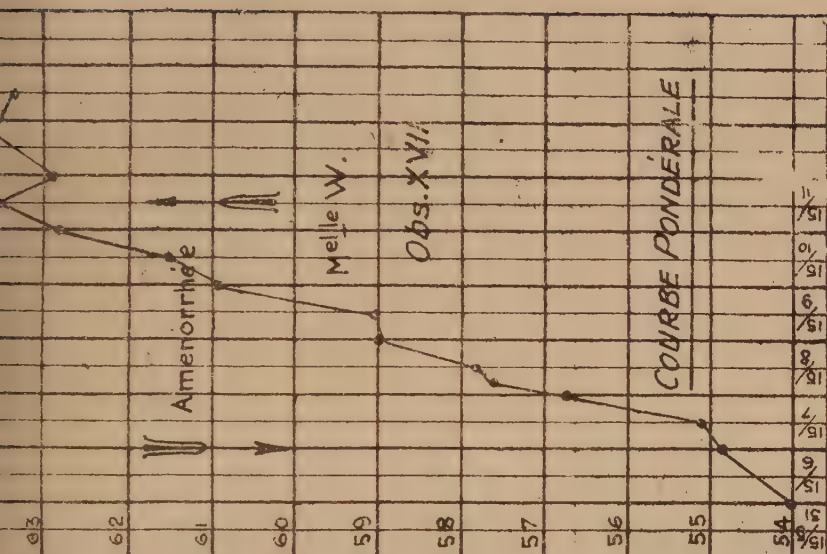


TABLEAU XI

an de séjour à l'évolution d'une pleurésie secondaire avec présence de bacilles dans le liquide et forte réaction générale. L'amélioration consécutive est nette. Un traitement antérieur par la Crisalbine était resté sans effet.

La pleurésie marque dans ce cas le début de l'aménorrhée. Les règles n'ont pas reparu depuis.

Actuellement, l'état local est peu modifié. L'état général est considérablement amélioré.

OBSERVATION XXI (Sanatorium)

M^{me} T.... (Simonne), 23 ans, entrée le 30 /7 /31.

Tuberculose ulcéro-caséuse du poumon gauche (important foyer intercléido-hilaire). A droite, il existe une ombre parahilaire dont deux clichés successifs permettent d'affirmer l'inactivité. Un pneumothorax gauche est institué. Bon résultat.

Le flux menstruel disparaît un mois après l'entrée de la malade. L'augmentation du poids pendant la période d'aménorrhée est considérable (tableau XI). Le retour des règles se fait peu après l'institution du pneumothorax, sans réaction thermique.

OBSERVATION XXII (Sanatorium)

(Déjà publiée dans la thèse de Vaudour)

M^{me} B...., 31 ans, 17 /7 /31.

Tuberculose ulcéro-caséuse bilatérale étendue. Forme légèrement évolutive, traitée par la Crisalbine. Une pleurésie secondaire survenue chez cette malade semble avoir heureusement influencé l'évolution malgré la discrétion de ses signes.

La malade cesse d'être réglée un mois après l'entrée. Elle se croit enceinte, ce que l'examen clinique permet de nier absolument. Les règles sont encore absentes. L'état général est très amélioré.

OBSERVATION XXIII (Sanatorium)

M^{lle} B.... (Violette), 21 ans, 11 /9 /31.

Tuberculose ulcéro-caséuse bilatérale évolutive, compliquée de laryngite tuberculeuse. Depuis l'entrée, cette malade dont l'existence semble assez prochainement compromise présente de l'aménorrhée.

OBSERVATION XXIV (Sanatorium)

M^{lle} B...., 21 ans, 13 /9 /31.

Tuberculose ulcéro-fibreuse strictement unilatérale gauche. Une symphyse pleurale totale rend impossible le pneumothorax qui est tenté dès l'entrée. Il existe chez cette malade une fistule abdominale de péritonite tuberculeuse.

Depuis déjà six mois avant son entrée, la malade n'est plus réglée. L'état général s'améliore « malgré l'aménorrhée ».

OBSERVATION XXV (Sanatorium)

M^{me} D.... (Yvonne), 27 ans, 20 /5 /31.

Tuberculose ulcéro-fibreuse intercleïdo-bilaire gauche évolutive. Traitée sans succès par plusieurs cures sanatoriales antérieures. On institue un pneumothorax qui n'est pas complètement efficace. Une réaction liquidienne permet un meilleur collapsus et l'amélioration devient notable (tableau XII).

L'aménorrhée s'établit chez cette malade dès l'entrée et dure six mois. Le retour des règles se fait sans réaction thermique. L'amélioration locale et générale à cette époque est très nette

OBSERVATION XXVI (Sanatorium)

M^{me} C.... (Angèle), 22 ans, 26 /12 /31.

Tuberculose ulcéro-fibreuse pleuro-pulmonaire gauche réalisant un faux aspect radiologique de fibro-thorax. Forme évo-

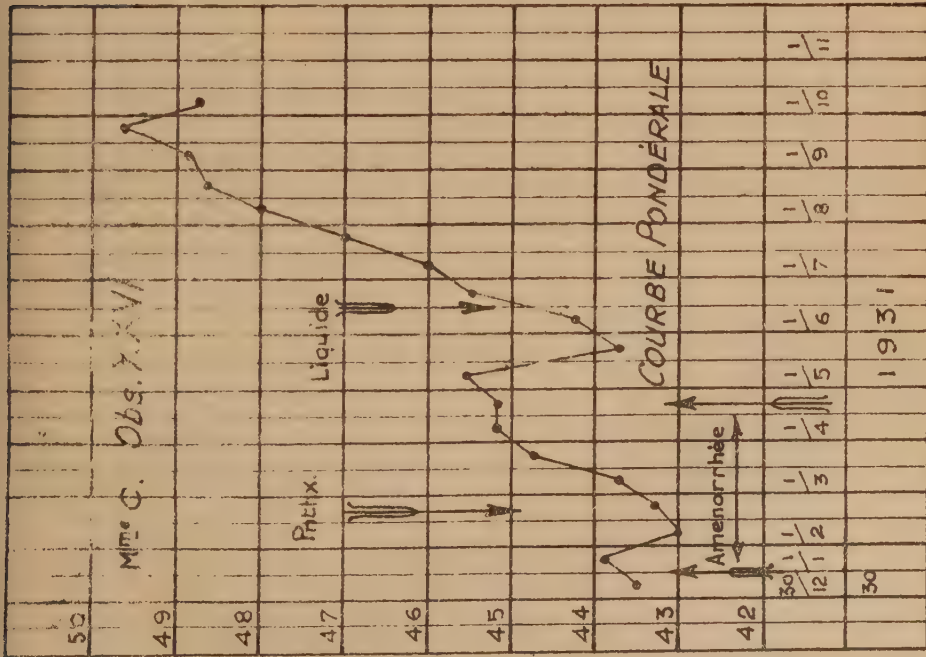


TABLEAU XIII

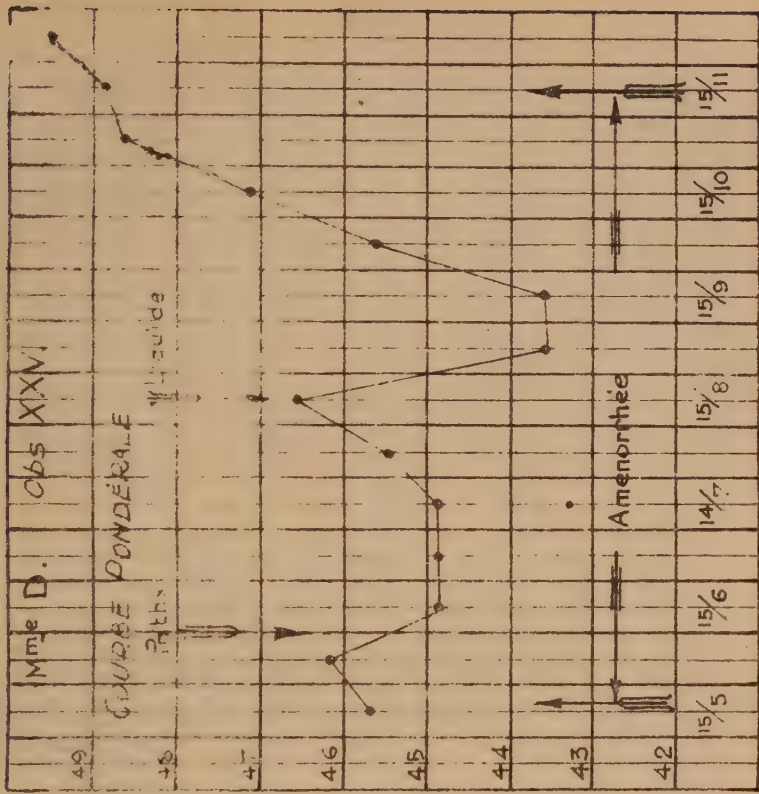


TABLEAU XII

lutive traitée avec succès par le pneumothorax. Au cours de ce traitement une réaction liquidienne améliore le collapsus du poumon très fibreux et crée une sclérose pleurale favorable. L'aménorrhée chez cette malade, jusqu'alors bien réglée, débute dès son entrée au sanatorium. L'amélioration nettement schématisée sur la courbe pondérale (tableau XIII) peut être mise sur le compte du pneumothorax. Toutefois, le retour des règles amène un abaissement du poids et l'amélioration définitive n'est obtenue qu'après la réaction liquidienne dont on sait l'influence souvent bienfaisante.

OBSERVATION XXVII (Sanatorium)

M^{lle} F.... (Andrée), 24 ans, 12/10/31.

Tuberculose ulcero-caséuse prédominant au niveau de la région intercleïdo-hilaire gauche. Le caractère évolutif des lésions indique le pneumothorax dont l'institution est décidée. L'aménorrhée actuelle a débuté quatre mois avant l'entrée et l'influence heureuse qu'elle a peut-être sur l'évolution de la maladie n'est pas évidente.

OBSERVATION XXVIII (Sanatorium)

M^{me} W...., 22 ans, 21/7/31.

Tuberculose ulcéro-caséuse étendue à tout le poumon gauche. Il existe quelques lésions discrètes, intercleïdo-hilaires droites en activité, semble-t-il. Les lésions gauches sont évolutives. Le pneumothorax institué est complet et efficace. La malade dit avoir présenté une aménorrhée de huit mois qui a pris fin deux mois avant son entrée au Sanatorium.

OBSERVATION XXIX (Sanatorium)

M^{me} F...., 24 ans, 21/3/31, 28/8/31.

Tuberculose ulcéro-caséuse bilatérale très évolutive traitée par la Crisalbine sans amélioration. Dès le deuxième mois du

séjour, l'aménorrhée s'établit. La malade quitte le Sanatorium aggravée sans avoir été réglée à nouveau.

OBSERVATION XXX (Sanatorium)

M^{lle} L.... (Lucie), 27 ans, 25 /1 /30, 16 /2 /31.

Tuberculose fibreuse extensive bilatérale, évolutive, traitée par la Crisalbine sans amélioration. La malade ne présente pas de menstruation pendant les deux premiers mois du séjour. Le retour des règles survient sans réaction thermique. On note une aggravation continue pendant et après l'aménorrhée.

OBSERVATION XXXI (Sanatorium)

M^{lle} B.... (Céline), 19 ans, 17 /7 /29, 1 /7 /31.

Tuberculose ulcéro-fibreuse extensive bilatérale. Pneumothorax spontané et insidieux du sommet droit. Un traitement par la Crisalbine reste inefficace et la malade quitte le Sanatorium sans avoir été réglée pendant deux ans.

OBSERVATION XXXII (Sanatorium)

M^{lle} F...., 21 ans, 25 /6 /31, 7 /10 /31.

Tuberculose ulcéro-caséuse bilatérale, intéressant le sommet gauche et la région para-hilaire droite. Le traitement par la Crisalbine est inopérant et cette forme évolue rapidement vers l'extension des lésions. La malade réglée à l'entrée ne l'est plus ensuite. Au cours de l'aménorrhée qui s'établit, il existe chaque mois une période fébrile dont la régularité nous incite à penser que ce cas est à rapprocher des aménorrhées dites « actives ». Nous notons la coïncidence de cette particularité avec l'aggravation rapide.

OBSERVATION XXXIII (Sanatorium)

M^{me} N.... (Odette), 24 ans, 9/4/31, 15/10/31.

Tuberculose ulcéro-caséuse du lobe inférieur gauche. Forme évolutive traitée dès l'entrée par le pneumothorax. Une réaction liquidienne se produit et le liquide se résorbe spontanément. La malade présente une aménorrhée qui dure trois mois. Le retour des règles est précédé d'une élévation thermique en cloches. Cette réaction ne se reproduit plus et la malade est réglée normalement sans fièvre. La courbe pondérale (tableau XIV) subit un abaissement très net à l'époque du retour de la menstruation.

OBSERVATION XXXIV (Sanatorium)

M^{me} G.... (Edmée), 28 ans, 14/11/30, 1/10/31.

Tuberculose bilatérale plus étendue à droite qu'à gauche. Forme fibro-caséuse dont l'activité est assez marquée. Traitée par la Crisalbine sans amélioration.

La malade est réglée le premier mois du séjour. Puis une aménorrhée s'établit pendant une période de six mois qui correspond à une aggravation de l'état local et général.

OBSERVATION XXXV (Sanatorium)

M^{lle} F.... (Denise), 16 ans, 5/4/30, 1/8/31.

Tuberculose fibreuse bilatérale, mais discrète, localisée aux régions intercleïdo-hilaires. Bon résultat de la cure hygiéno-diététique simple.

Cette malade est réglée pour la première fois à l'entrée. Le flux menstruel ne reparait plus pendant sept mois sans réaction thermique menstruelle. Les règles sont normales pendant les deux derniers mois sans réaction thermique. A cette période la malade est très améliorée. Il est remarquable que la courbe pondérale de cette malade en ascension marquée pendant l'aménorrhée (11 kgs en sept mois) demeure en plateau dès le retour des règles.

OBSERVATION XXXVI (Sanatorium)

M^{me} A...., 22 ans, 9/6/31, 13/7/31.

Tuberculose à type de lobite supérieure droite. Dès l'entrée se manifestent des signes marqués d'évolutivité. Une poussée extensive se déclenche au moment des règles. Un pneumothorax est institué immédiatement et on lui associe un traitement par la Crisalbine. Les règles suivantes sont absentes. La malade sort sur sa demande.

OBSERVATION XXXVII (Sanatorium)

M^{lle} de C.... (Berthe), 20 ans, 1/9/30.

Tuberculose traitée passagèrement avant l'entrée par un pneumothorax double rapidement abandonné (?).

Forme fibro-caséuse prédominant à gauche. Après une période d'amélioration et d'aménorrhée, le retour des règles semble déterminer, au cours de deux périodes successives, une poussée évolutive. On assiste alors à l'extension d'un foyer intercleïdohilaire gauche. Le pneumothorax est repris de ce côté. L'apyrexie est obtenue et bientôt les règles ont lieu sans réaction thermique (tableau XVI, 1 et 2). L'influence néfaste du retour des règles est bien indiqué sur la courbe pondérale en même temps que l'influence bienfaisante de l'aménorrhée du début (tableau XV).

OBSERVATION XXXVIII (Sanatorium)

M^{lle} C...., 28 ans, 30/5/31.

Tuberculose ulcéro caséuse bilatérale prédominant dans les régions intercleïdohilaires des deux champs pulmonaires. Forme évolutive traitée avec succès par la crisalbine. L'aménorrhée a débité chez cette malade deux mois avant l'entrée au Sanatorium. Les règles réapparaissent sans réaction thermique deux mois après l'entrée. A cette époque une sérieuse amélioration est notable.

TABLEAU XIV

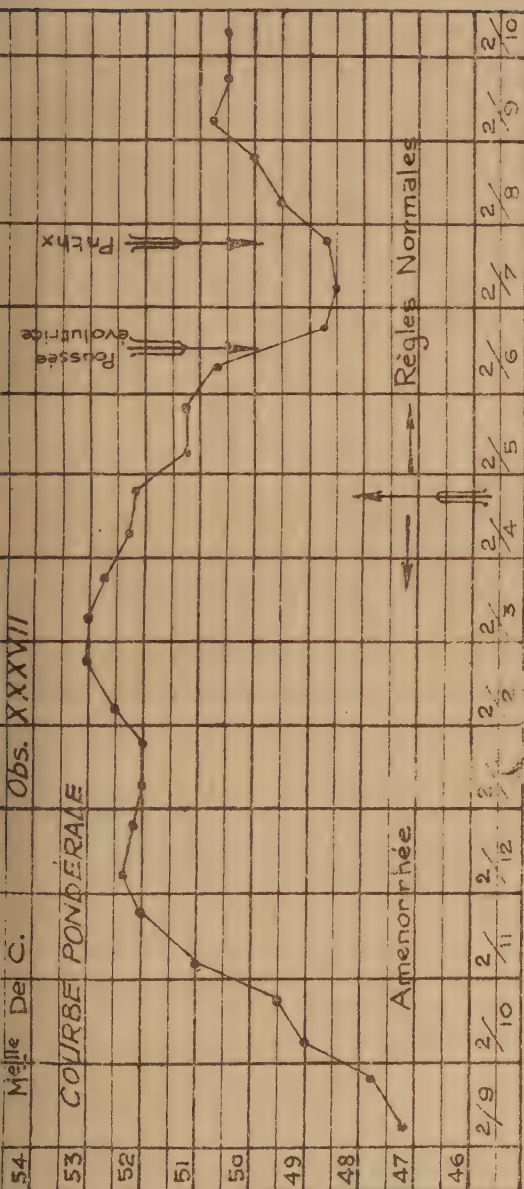
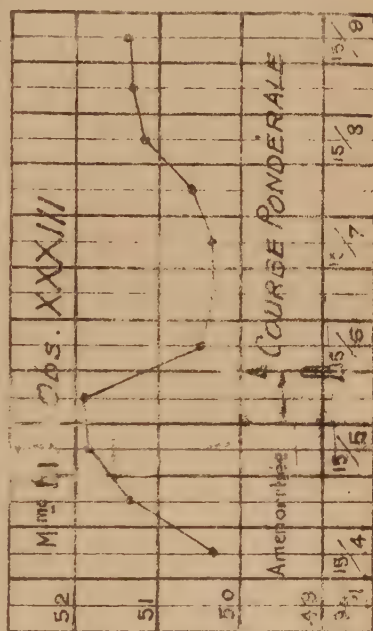


TABLEAU XV



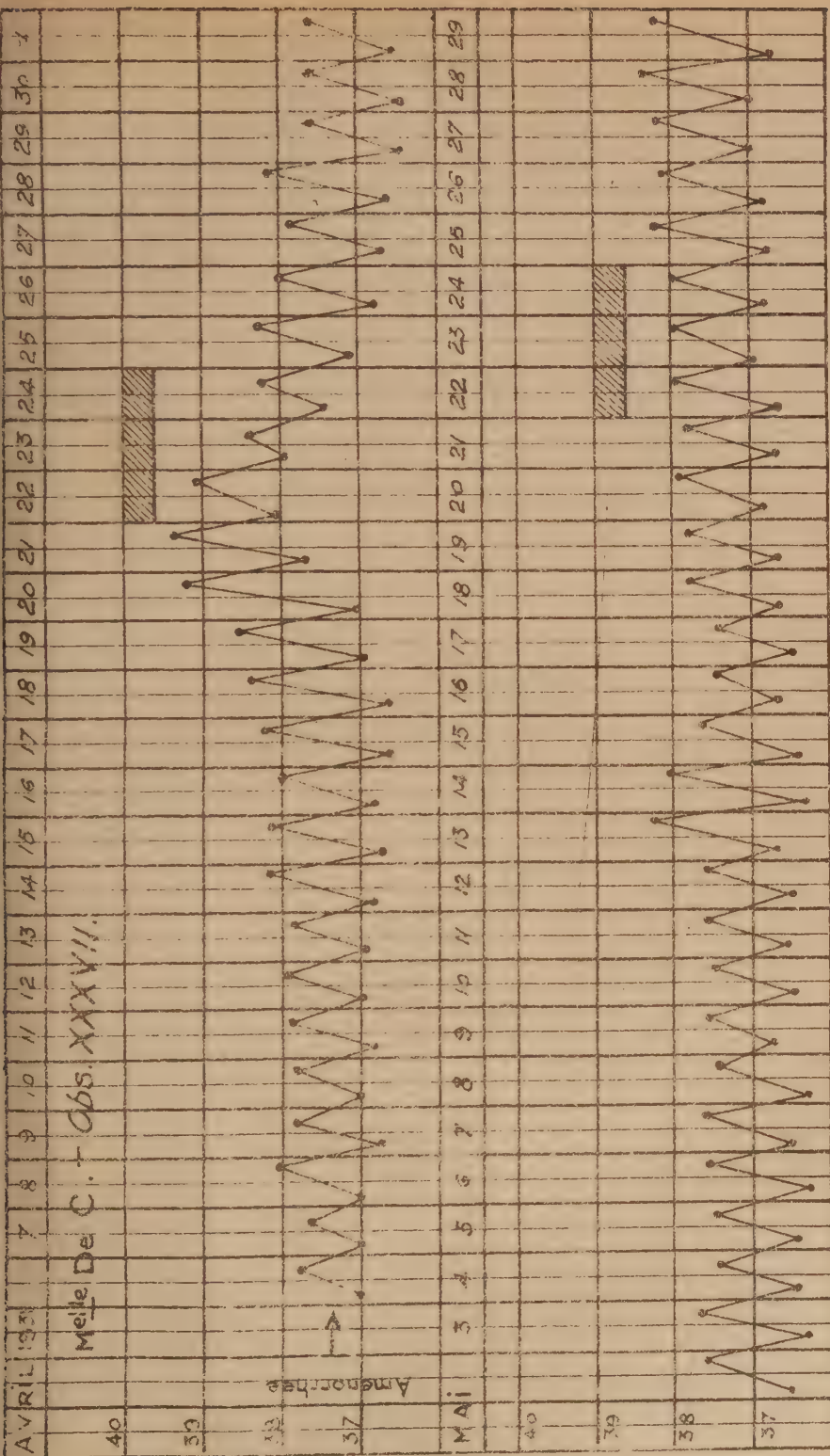


TABLEAU XVI. 1

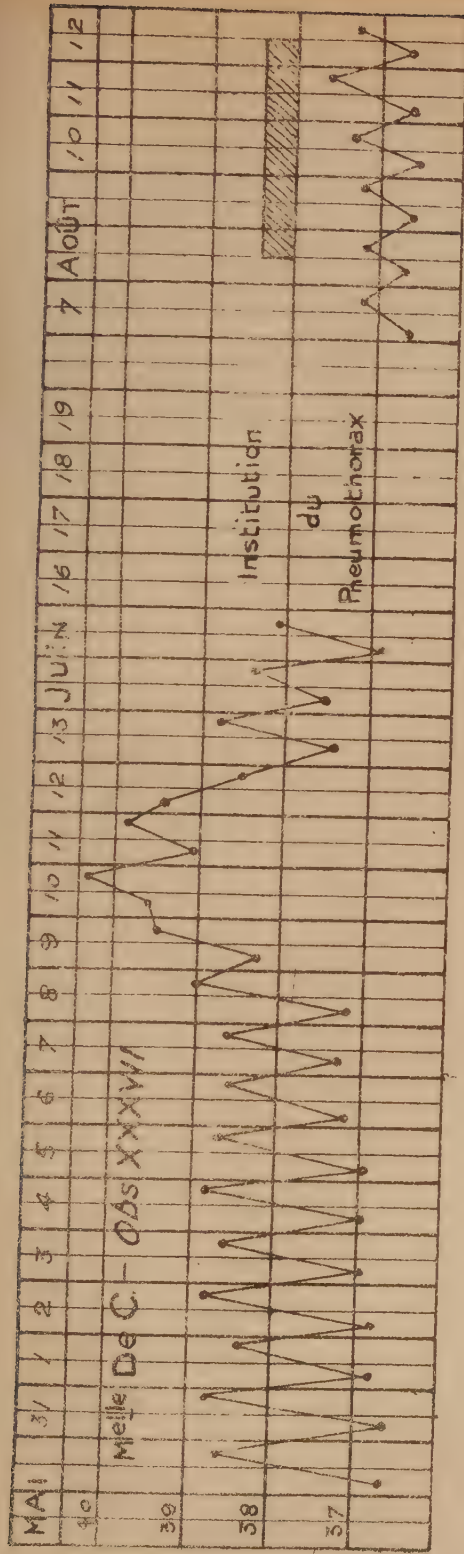


TABLEAU XVI . 2

OBSERVATION XXXIX (Hôpital Cochin)

M^{me} D...., 34 ans, 28/2/30, 25/8/31.

Tuberculose ulcéro-caséuse à tendance fibreuse prédominant au niveau de la région intercleïdo-hilaire du poumon gauche. Forme évolutive traitée par le pneumothorax. Le pneumo est incomplet, gêné par trois larges brides. Une première réaction liquidienne amène un meilleur collapsus. Il persiste encore une bride qu'une deuxième réaction liquidienne fait céder.

Il existe chez cette malade une période d'aménorrhée de 11 mois. Les règles réapparaissent sans réaction thermique. Amélioration très nette.

CHAPITRE VII

CONCLUSIONS

1° L'aménorrhée des tuberculeuses est relativement rare : elle s'est présentée dans 15 % des cas que nous avons observés.

2° La menstruation chez les tuberculeuses est dans beaucoup de cas parfaitement tolérée. Dans d'autres cas, elle s'accompagne de symptômes défavorables. Parfois, elle déclenche un épisode évolutif grave.

3° L'aménorrhée peut survenir dans deux conditions. Tantôt définitive, elle survient à la phase terminale de la maladie. Tantôt transitoire, au décours des poussées évolutives, non seulement alors elle est bien tolérée et ne s'accompagne qu'exceptionnellement d'équivalents menstruels, mais elle apparaît comme un symptôme favorable suivi d'une amélioration persistante, même après la reprise des règles.

4° La pathogénie de l'aménorrhée des tuberculeuses est encore incomplètement explorée. Nos expériences montrant la constance de l'élimination de la folliculine établissent que contrairement à la plupart des opinions, « l'ovaire n'est pas mort ». Il y aurait plutôt persistance de corps jaune et inhibition consécutive de l'ovulation. La menstruation, comme la gestation, aurait un effet défavorable par suite de la destruction au niveau du poumon de la folliculine.

5° Comme conclusion thérapeutique, il paraît indiqué de traiter les tuberculeuses à menstruation défavorable par des injections d'extrait de corps jaune. Nos premiers essais dans ce sens nous confirment l'intérêt de cette thérapeutique.

Vu : *le Doyen,*
V. BALTHAZARD.

Vu : *le Président de la Thèse,*
LÉON BERNARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ALLEN et DOISY. Ovarian and placental hormones. Physiol. Reviews. 1927, T. 7 n° 4.
- 2 L. BERNARD. La Tuberculose pulmonaire, chez Masson.
- 3 L. BERNARD, PORAK et PARAF. Sérothérapie et accidents sériques chez les tuberculeux, avril 1941, Sect. d'Et. Scient. de la Tub.
- 4 L. BERNARD, SALOMON et JOANNON. Société Médicale des Hôpitaux, 8 juillet 1921.
- 5 BEZANÇON. La période menstruelle chez les tuberculeuses. Bulletin Médical de Paris 1913, page 907.
- 6 CALMETTE. Thèse de Paris — 1854.
- 7 CAUSSIMON. Thèse de Bordeaux. — Fièvres menstruelles des tuberculeuses, 19:5.
- 8 CORNER (G. W.). The American Journal of physiology, 1928 t. 86, page 74 et 1930 t. 95, page 43.
- 9 COTTE. Troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme, chez Masson 1927; Edition 1934.
- 10 COULAUD. Menstruation et cuti-réaction R. de la tuberculose 1921, page 420.
- 11 COURRIER. Les hormones sexuelles femelles. Compte rendu de la Société de Biologie, août 1931, t. 107, page 1367.

12. DALCHÉ. Influence de la fonction ovarienne sur la marche de la phtisie, archives générales de médecine, novembre et décembre 1880.
13. DAREMBERG. Influence de la fonction menstruelle sur la marche de la phtisie pulmonaire, archives générales de médecine, 7^e série, tome 6.
14. DESPEIGNES. Menstruation et tuberculose, thèse de Lyon 1925.
15. DOISY, VELER et THAYER. Journal of biol. chemistry, 1930, t. 86, p. 499.
16. FEE, MARRIAN et PARKES. Journal of physiology 1929, t. 67, p. 377.
17. FRANCK. The female sex hormone. Beillère, Tindall and Cox, Londres 1929.
18. FUNK. American journal physiology 1929, t. 90, p. 353.
19. GRANZOW. Die Wechselbeziehungen zwischen der Tuberkulosekrankung und den Generationenprozessen und weiblichen Organismus. Abhandl. aus der Geburtsh. und Gynäkologie und ihren Grenzgebieten Hf 4, Karger, Berlin 1930.
20. HINGLAIS. Le diagnostic biologique de la grossesse. Journal de médecine et de chirurgie, 10 septembre 1931.
21. HOLLOS. Die Tuberkulose Etiologie der menstruationstörungen, VII^e Congrès de la tuberculose 1912, page 463.
22. JANNEY et BURNHAM. Endocrinology 1928, tome 12, page 760.
23. M^{lle} DE JONG. Etude anatomoclinique sur l'ovaire des tuberculeuses, — Thèse de Paris 1918-19.
24. KRAÜL. Der Einfluss ; der innervation auf der eierstock. Arch. für gynäk 1928 B. D. CXXXI H. F. III.

- 25 LEURET et
CAUSSIMON. Fièvres menstruelles dans la tuberculose. Revue de la tuberculose, décembre 1925.
- 26 LÉVINE. Menstruation. Influence sur la cuti-réaction. Thèse de Paris 1920-21
- 27 LIPSCHÜTZ. Compte-rendu de la Société de Biologie, n° 32, séance du 23 novembre 1929.
- 28 MARRIAN. The biochem. Journal 1930, t. 24, p. 435 et 1021.
- 29 M^{lle} MORIN. Conception au cours de l'aménorrhée. Thèse de Paris 1927.
- 30 MAUTNER. Monatschrift fur kunderheilkunde vol. XXI, fasc. 1 1931.
- 31 M^{lle} POMMIER. Tuberculose pulmonaire chez la femme. Thèse de Paris 1918-1919.
- 32 RACIBORSKY. Du rôle de la menstruation dans l'aggravation de la tuberculose pulmonaire. Baillere 1850.
- 33 RIVOIRE. Hormones génitales et menstruation. Presse médicale 22 avril 1931.
- 34 ROUFFIAT. Menstruation et tuberculose. Thèse de Paris 1919-1920
- 35 SABOURIN. La fièvre menstruelle des tuberculeuses. Revue de médecine 1905.
- 36 d^o La phthisie pulmonaire à forme menstruelle. Journal des praticiens 1911, p. 38.
- 37 d^o Les équivalents menstruels chez les tuberculeuses. Gazette des hôpitaux 1920.
- 38 SERGENT. Tuberculose, tomes XVII et XVIII du traité de médecine.
- 39 SIEBKE. Zentralbl. f. Gynäk. 1929, n° 39; id. 1930, n°s 26 et 28.
- 40 SIMONNET. Thèse vétérinaire Paris 1927.
- 41 STANNITCH. Troubles menstruels chez les tuberculeuses pulmonaires. Thèse de Nancy 1923.

- 42 VIDAL. De l'aménorrhée. Thèse de Bordeaux 1905-1906.
- 43 VIGNES. La théorie anaphylactique de la menstruation. Presse médicale 1926.
- 44 ZANKHOF et C. R. Société de Biologie 1925, n° 36.
ROKLINA.
- 45 ZONDEK et Klin, Wochenschr. 1925, n° 29; 1927, n°
ASCHEIM. 28; 1928, nos 30 et 31; 1930, nos 6, 9 et 15.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	11
HISTORIQUE.....	13
CHAPITRE I. — Etude clinique	15
CHAPITRE II. — Rappel histologique et physiologique sur la menstruation.....	28
CHAPITRE III. — Essai d'étude expérimentale	36
§ 1 ^{er} . — Recherche de l'hormone hypophysaire dans l'urine..	37
§ 2. — Recherche de la folliculine dans l'urine..	38
§ 3. — Recherche de la folliculine dans l'expectoration ...	53
§ 4. — Influence de la folliculine sur la tuberculose expé- rimentale du cobaye.....	54
CHAPITRE IV. — Essai physico-pathogénique	55
CHAPITRE V. — Essai thérapeutique.....	61
CHAPITRE VI. — Observations	64
CHAPITRE VII. — Conclusions	80
BIBLIOGRAPHIE.....	81
